

**Evaluierung der Ergebnisqualität nach Therapie von Hypopharynx- und  
Larynxkarzinompatienten mittels CO<sub>2</sub>-Laserchirurgie an der HNO-  
Universitätsklinik Jena**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Theresa Tanz  
geboren am 15.04.1991 in Erfurt

Gutachter (*akademischer Grad, Vor- und Nachname sowie Wirkungsort*)

1. Prof. Dr. med. Sven Koscielny MHBA, Universitätsklinikum Jena

2. Prof. Dr. med. Jens Büntzel, Südharz Klinikum Nordhausen

3. Prof. Dr. med. Peter Jecker, Klinikum Bad Salzungen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 17.01.2017

## Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
Cis	Carcinoma in situ
CT	Computertomographie
DFS	Disease-free Survival; Rezidivfreies Überleben
DSS	Disease-specific Survival; krankheitsspezifisches Überleben
ECS	extracapsular spread; extrakapsuläre Ausbreitung
HNO	Hals-Nasen-Ohrenkunde
MRT	Magnetresonanztomographie
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PY	Pack Years; Packungsjahre
OR	Odds ratio; Quotenverhältnis
OS	Overall Survival; Gesamtüberleben
SD	standart deviation; Standartabweichung
TLM	Transoral CO <sub>2</sub> Laser Microsurgery; transorale CO <sub>2</sub> Laser Mikrochirurgie
TNM	T=Tumor, N=Node/Lymphknoten, M=Metastasen
pTNM	TNM nach postoperativem histopathologischem Befund
UICC	Unio internationalis contra cancerum/Union Internationale contre le Cancer; Internationale Vereinigung gegen den Krebs

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>3</b>
2.1	Hinführende Bemerkung	3
2.2	Epidemiologie	3
2.3	Einfluss von Noxen	4
2.4	Anamnese und Tumor Staging in der Erstdiagnostik mit Aussage zur Prognosebewertung	5
2.5	Pathohistologische Einflussfaktoren	6
2.6	Zweittumoren und Rezidive	7
2.7	Diagnostik durch bildgebende Verfahren	8
2.8	Behandlungsstrategien	9
<b>3.</b>	<b>Ziele der Arbeit</b>	<b>12</b>
<b>4.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>13</b>
4.1	Patientenkollektiv	13
4.2	Methoden	15
<b>5.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>16</b>
5.1	Konsum von Alkohol und Nikotin	16
5.2	TNM-Klassifikationen	17
5.3	Einfluss von pathohistologischen Faktoren	22
5.4	Verlaufsdaten	24
5.4.1	Zweitkarzinome	24
5.4.2	Rezidive	26
5.4.3	PEG und Tracheotomien	35
5.4.4	Sekundäre Laryngektomien	36
5.4.5	Neckdissektion	37
5.4.6	Adjuvante Therapie	37
5.5	Überlebensraten unter dem Einfluss von klinischen und pathohistologischen Faktoren	39
5.5.1.	Überlebensraten Hypopharynxkarzinom	42
5.5.2.	Überlebensraten Glottiskarzinom	48
5.5.3.	Überlebensraten Supraglottiskarzinom	56
<b>6.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>62</b>
6.1	Patientendaten	62
6.2	Pathohistologische Einflussfaktoren	64
6.3.	Alkohol und Nikotin als Risikofaktoren	65

6.4	Verlaufsdaten .....	66
6.5	Einfluss von klinischen und pathohistologischen Faktoren auf den Verlauf .....	69
6.5.1	Einfluss von klinischen und pathophysiologischen Faktoren auf das Gesamtüberleben .....	69
6.5.2	Einfluss von klinischen und pathohistologischen Faktoren auf das krankheitsspezifisches Überleben .....	72
6.5.3	Einfluss von klinischen und pathophysiologischen Faktoren auf das rezidivfreie Überleben.....	74
6.6	Einfluss der gewählten Therapieverfahren .....	75
7.	Schlussfolgerungen .....	80
8.	Quellenverzeichnis .....	82
9.	Anhang .....	90
9.1	Abbildungsverzeichnis .....	90
9.2.	Tabellenverzeichnis.....	90
9.3	Danksagung .....	93
9.4	Ehrenwörtliche Erklärung .....	94



## 1. Zusammenfassung

Die klinisch retrospektive Arbeit untersucht den Therapierfolg bei an Hypopharynxkarzinom oder Larynxkarzinom erkrankten Patienten, welche an der HNO-Universitätsklinik Jena zwischen Oktober 1993 und Oktober 2010 behandelt wurden. Die chirurgische Therapie des Tumors erfolgte unter Anwendung der CO<sub>2</sub> – Laserchirurgie. Das follow up betrug zwei bis 17 Jahre. Im Median betrug die durchschnittliche Nachbeobachtung 67 Monate.

Es wurden 54 Patienten mit Hypopharynxtumor und 195 mit einem Larynxtumor (143 glottische und 52 supraglottische Larynxtumortumoren) evaluiert.

Der Einfluss von Noxen, der TNM-Klassifikation und epidemiologische Betrachtungen wurden in die Datenauswertung einbezogen. Des Weiteren wurden die Inzidenz von Zweittumoren und Rezidiven und die Wertigkeit resultierender Behandlungsstrategien in die Datenevaluierung implementiert und deren Einfluss auf die Prognose bewertet. Alle Daten wurden in einer SPSS-Datenbank Version 22 erfasst und statistisch evaluiert.

Bei der Analyse der Überlebensraten für das Hypopharynxkarzinom ergaben sich für das Gesamtüberleben Werte von 58,6% und 43,6% nach fünf und zehn Jahren. Die N-Klassifikation sowie die T-Klassifikation nahmen einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben beim Hypopharynxtumor. Die krankheitsspezifischen Überlebensraten betrugen nach fünf und zehn Jahren beim Hypopharynxkarzinom 67% und 62%, welches die schlechteste Prognose der in dieser Arbeit betrachteten Karzinome darstellt. Die rezidivfreien Überlebensraten lagen für das Hypopharynxkarzinom nach fünf und zehn Jahren bei 60,5% und 57,5%. Ein früherer Tumor im Aerodigestivtrakt führt zu einem 5,8fach erhöhtes Rezidivrisiko beim Hypopharynxkarzinom. 20,4% der Hypopharynxtumorpationen entwickelten einen Zweittumor. Im Durchschnitt trat Dieser nach 31 Monaten auf.

Beim Glottiskarzinom waren die Gesamtüberlebensraten nach fünf Jahren bei 77,7% und nach zehn Jahren bei 71,4%. Die verschiedenen T- und Tumorstadien zeigten einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die krankheitsspezifischen Überlebensraten lagen bei 89,5% und 88,4% nach fünf und zehn Jahren. Patienten mit einem Glottistumor hatten die beste Prognose. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der primären T-Klassifikation und den Tumorstadien und dem krankheitsspezifischen Überleben beim Glottiskarzinom.

Die rezidivfreien Überlebensraten für Patienten mit Glottiskarzinom lagen bei 66,2% nach fünf und 62,2% nach zehn Jahren. Die T-Klassifikation zeigte einen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben beim Glottistumor. Nach R1-Resektion bestand ein 4fach erhöhtes Risiko für Glottistumorpatienten an einem lokalen Rezidiv zu erkranken. Für regionale Rezidive und andere Tumorentitäten konnte dieser Zusammenhang nicht festgestellt werden. 16,1% der Patienten bekamen eine sekundäre maligne Neoplasie, im Durchschnitt nach 32 Monaten.

Die 5- und 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten für das Supraglottiskarzinom waren bei 65,2% und 41,6%. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der primären T-Klassifikation und der Gesamtüberlebensraten. Die krankheitsspezifische Überlebensrate lag nach fünf Jahren bei 81% und nach zehn Jahren bei 75,9%. T-Klassifikation und Tumorstadien zeigten einen signifikanten Einfluss auf die krankheitsspezifischen Überlebensraten. Das rezidivfreie Überleben lag nach fünf Jahren bei 66,4% und nach zehn Jahren bei 62%. Patienten mit Supraglottistumor bekamen in 24,5% der Fälle ein Zweitkarzinom, dieses trat im Durchschnitt nach 14 Monaten auf.

Die Beteiligung der vorderen Kommissur am Tumor nahm auf das Gesamtüberleben und das krankheitsspezifische Überleben keinen Einfluss. Die Rezidivrate war bei Patienten mit einer Infiltration der vorderen Kommissur signifikant erhöht, somit ist die Indikation zur laserchirurgischen Therapie hierbei besonders kritisch zu stellen.

Bei Patienten mit Hypopharynx- und Supraglottiskarzinomen sollten bei der Erstdiagnose vor allem auf zervikale Metastasierung geachtet werden. Sie lag bei etwa Dreivierteln der Patienten mit Hypopharynx- und einem Viertel der Patienten mit Supraglottiskarzinom zur Erstuntersuchung vor.

Symptome die Patienten zur Erstvorstellung nannten waren Schmerzen und Schluckbeschwerden beim Hypopharynxkarzinom, Schluckbeschwerden und Heiserkeit beim Supraglottiskarzinom und Heiserkeit beim Glottistumor, so dass diesen als red flags eine besondere Aufmerksamkeit im Klinikalltag zufallen sollte.

Larynx- und Hypopharynxkarzinompatienten sollten einer über einen Fünfjahres-Zeitraum hinausgehenden protokollierten Nachkontrolle zugeführt werden. Somit wird ein sicheres Erkennen von spät auftretenden Rezidiven und Zweitkarzinomen gewährleistet.



## **2. Einleitung**

### **2.1 Hinführende Bemerkung**

Das therapeutische Prozedere bei Patienten mit Hypopharynx- und Larynxkarzinomen ist international nicht einheitlich standardisiert. Unter diesem Gesichtspunkt soll die Konsequenz der laserchirurgischen Behandlung der an Hypopharynx- und Larynxkarzinom erkrankten Patienten an der HNO-Universitätsklinik Jena evaluiert werden. Von besonderem Interesse sind hierbei die Gesamt- sowie tumorbezogene Überlebensraten und das rezidivfreie Überleben. Des Weiteren sollen verschiedene Einflussfaktoren, wie etwa die Beteiligung der vorderen Kommissur am Larynxtumor oder der Einfluss der R1-Resektion auf das Outcome der Patienten überprüft werden. Für die Untermauerung der Ergebnisqualität der Therapie der Patienten mit Hypopharynx- und Larynxkarzinomen werden die Ergebnisse im internationalen Vergleich bewertet.

### **2.2 Epidemiologie**

Sowohl maligne Neoplasien des Hypopharynx, als auch des Larynx sind Untergruppen der Kopf-Hals-Tumore. Beide bilden sich in etwa 95% der Fälle als Plattenepithel-Karzinome aus (Genden und Varvares 2011).

Das Hypopharynxkarzinom ist ein seltener Tumor, mit international unterschiedlichen Inzidenstraten. In Deutschland liegt die Inzidenz bei etwa 2-3/100.000/Jahr (Arnold und Ganzer 2011). Am häufigsten tritt das Karzinom in Frankreich auf, wo es circa 1% aller malignen Neubildungen ausmacht (Kaanders et al. 2006b).

Das Larynxkarzinom macht etwa 2-2,5% der malignen Neubildungen jährlich aus, und weist eine Inzidenz von 8-10/100.000/Jahr in Deutschland auf (Kaanders et al. 2006a, Arnold und Ganzer 2011).

Beide Karzinome sind Erkrankungen des fortgeschrittenen Lebensalters, bis zu 98% der Patienten sind über 40 Jahre alt (Döbrössy 2005). Der Hauptaltersgipfel liegt zwischen dem 50-60ten Lebensjahr für das Hypopharynx-, beziehungsweise zwischen dem 50-70ten Lebensjahr für das Larynxkarzinom (Kaanders et al. 2006b, Kaanders et al. 2006a).

Betrachtet man die Geschlechterverteilung, so ist eine eindeutige Dominanz beim männlichen Geschlecht gegeben. Von einer malignen Neoplasie des Hypopharynx sind Männer etwa 4-10mal häufiger betroffen, von einer malignen Neoplasie des Larynx etwa 5-8mal (Kaanders et al. 2006b, Kaanders et al. 2006a). Seit 1980 sanken die Inzidenzraten beider Karzinome um etwa ein Drittel, zurückzuführen auf bessere Früherkennung und Risikoaufklärung. Dies gilt jedoch nur für männliche Patienten, während die Inzidenzrate für Frauen anstieg, beim

Larynxkarzinom um 50% (Pantel und Guntinas-Lichius 2012, Davies und Welch 2006). Ursächlich wird ein gesteigerter Missbrauch von Alkohol und Tabak seitens weiblicher Patientinnen angenommen (Ruback et al. 2012).

### **2.3 Einfluss von Noxen**

Kopf-Hals-Tumore sind multifaktoriell verursacht und unterliegen in ihrer Genese dem Einfluss verschiedenster Risikofaktoren. Dies sind unter anderem ein geringer BMI assoziiert mit einem chronischen Nährstoffmangel, Exposition mit Asbest oder (an)organischen Lösungsmitteln, Alkoholgenuß und das Konsumieren von Tabak. Besonders riskant ist die Kombination von Alkohol und Tabak, unter anderem da Alkohol als Lösungsmittel für bestimmte Karzinogene im Tabak wirkt, welche somit vermehrt aufgenommen werden (Ruback et al. 2012, Kaanders et al. 2006b, Kaanders et al. 2006a).

Einzeln betrachtet erhöht der Konsum von Nikotin das Risiko an einem Larynxkarzinom zu erkranken um das 8fache, während das Risiko für die Erkrankung an einem Hypopharynxkarzinom um das Doppelte gesteigert ist (Hashibe et al. 2007). Das Konsumieren von mehr als 30g Ethanol pro Tag geht mit einem 3,52fach höheren Erkrankungsrisiko für das Hypopharynxkarzinom und einem um 1,34-1,54fach erhöhtem Risiko für das Erkranken an einem Larynxkarzinom einher (Maasland et al. 2014, Ramroth et al. 2006). Alkohol steht dabei in einer Dosis-Wirkungs-Beziehung zur Ausbildung einer malignen Neoplasie des Rachens, gleiche Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht beim Tabakkonsum und der Ausbildung von Larynxkarzinomen (Maasland et al. 2014, Ramroth et al. 2006). So steigt das Risiko einen glottischen oder subglottischen Tumor um das etwa 17fache beim Konsum von 20 oder mehr Zigaretten pro Tag, für das supraglottische Karzinom um das etwa 37fache. Im Vergleich dazu steigt das Risiko beim Konsum von 1-10 Zigaretten pro Tag um das 7,5fache für glottische und subglottische Tumore und um das 3,4fache für das supraglottische Karzinom. (Ramroth et al. 2006)

Das Risiko an einem Larynx- oder Hypopharynx-Karzinom zu erkranken steigt zudem signifikant mit der Dauer des Tabakkonsums (Wyss et al. 2013). Beenden die Patienten ihr Rauchverhalten, sinkt das relative Risiko an einem Tumor zu erkranken nach 10-15 Jahren um etwa 60% (Bernier et al. 2011, Ramroth et al. 2006).

## **2.4 Anamnese und Tumor Staging in der Erstdiagnostik mit Aussage zur Prognosebewertung**

Sowohl Larynx-, als auch Hypopharynxtumore werden nach der TNM-Klassifikation der UICC eingeteilt. Je nach TNM-Klassifikation wird das Karzinom in ein Tumorstadium I-IV eingeteilt, wobei Stadium I und II als „early-stage“ und Stadium III und IV als „advanced-stage disease“ eingeordnet werden (Deschler et al. 2008).

66-75% der Hypopharynxkarzinome befinden sich im Bereich des Sinus piriformis, 20-25% retrocrical und an der Rachenhinterwand (Kaanders et al. 2006b). Maligne Neoplasien des Hypopharynx sind oft asymptomatisch, sodass der Großteil erst in bereits sehr fortgeschrittenen Stadien entdeckt wird. Wenn Symptome wie chronische, unilaterale Halsschmerzen oder Lymphknotenschwellungen auftreten, ist der Tumor oftmals bereits auf eine deutliche Größe herangewachsen (Bernier et al. 2011).

Zwischen 70 und 84% der Patienten mit Hypopharynxkarzinomen haben als Ausgangsbefund einen T3- oder T4-Tumor und über 70% befinden sich bereits im Tumorstadium III oder IV.

Lymphknotenmetastasen zeigen sich bei 50 bis 75% der Patienten mit Hypopharynxkarzinomen zur Erstvorstellung (Genden und Varvares 2011, Arnold und Ganzer 2011). Kontralaterale okkulte Lymphknotenmetastasen finden sich in 40% der Fälle (Takes et al. 2012). Die typischen lymphalen Ausbreitungswege sind retropharyngeale sowie juguläre Lymphknoten (Level II-IV) (Deschler et al. 2008).

Hypopharynxkarzinome haben die schlechteste Prognose aller Kopf-Hals-Tumore mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 14-28%. Der stärkste negative Einflussfaktor auf das Überleben ist das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen. Das häufige Auftreten von Fernmetastasen und Zweittumoren im Krankheitsverlauf bei Hypopharynx-Karzinomen ist mitverantwortlich für deren schlechte Prognose (Genden und Varvares 2011, Strutz und Arndt 2010).

Larynxkarzinome sind zu 65-70% glottisch, zu 25-30% supraglottisch und zu 5% subglottisch (Joshi et al. 2012, Reiß 2009). Patienten berichten zur Erstvorstellung über eine neu aufgetretene Heiserkeit oder seltener Lymphknotenschwellung. Diese wird jedoch zum Teil auf den zumeist vorhandenen Tabakmissbrauch zurückgeführt, und bedingt so die verspäteten Diagnose der eigentlichen malignen Ursache (Genden und Varvares 2011). Heiserkeit als zumeist das einzige Frühsymptom des Larynxkarzinomes bestimmt die Schwierigkeit der Diagnosestellung dieses Tumors. Patienten konsultieren erst nach 4-10 Wochen einen Arzt, das Symptom Heiserkeit wird auf eine benigne Ursache zurückgeführt. (Brouha et al. 2005)

Aus anatomischen Gründen werden supraglottische Karzinome eher spät symptomatisch, da sie auf Grund ihrer Lokalisation keinen Einfluss auf die Phonation haben und so auch eher in

fortgeschrittenen Stadien, ähnlich dem Hypopharynxkarzinom, entdeckt werden (Layer et al. 2007, Rodriguez et al. 2012).

Durch ein umfassendes bilaterales Lymphkapillarnetz haben supraglottische Karzinome das größte Risiko auf eine frühe lymphatische Metastasierung, verbunden mit einem erhöhten Potential für bilateral auftretende Metastasen. Dies trifft bei glottischen oder subglottischen Tumoren nicht zu (Genden und Varvares 2011). So sind Supraglottiskarzinome in etwa 30-70% der Fälle zur Erstdiagnose lymphogen metastasiert, davon in etwa 15% der Fälle bilateral. Bei Supraglottiskarzinomen besteht grundsätzlich ein circa 37%iges Risiko im späteren Verlauf kontralaterale Lymphknotenmetastasen zu entwickeln (Harrison et al. 2009, Arnold und Ganzer 2011). Die bevorzugten Lymphknotenstationen sind hier in den Regionen II und III (Price und Sikora 2014).

Glottische und subglottische Tumore haben auf Grund ihrer geringeren lymphatischen Versorgung ein deutlich niedrigeres Risiko regionale Metastasen zu entwickeln, besonders in niedrigen T-Klassifikationen (Genden und Varvares 2011). Glottis-Karzinome metastasieren dabei zumeist nur, wenn sie bereits außerhalb der Glottis wachsen, dann am häufigsten in Level III, welches mit jugularen Lymphknoten korrespondiert (Hermans 2006). Patienten mit einem T1-Tumor haben eine gegen 0% gehende Inzidenz einer lymphogenen Metastasierung zur Erstdiagnose, bei T2-Karzinomen beträgt sie etwa 1,7%. Das ist auf den fehlenden submukösen Lymphfluss zurückzuführen. Folglich beträgt die Inzidenz bei T3- und T4-Tumoren bereits 20 bis 30%, da diese eine größere lokale Ausbreitung vorweisen (Harrison et al. 2009).

Die sehr seltenen subglottischen Karzinome entwickeln zu etwa 10% regionale Metastasen, hierbei sind vor allem paratracheale und mediastinale Lymphknotenstationen betroffen (Harrison et al. 2009, Becker et al. 2008).

Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate liegt bei Supraglottistumoren bei etwa 65-75%, und bei Glottistumoren bei 80-85% (Günter Klöppel 2009). Prognoseentscheidend ist bei Larynxkarzinomen das Ausmaß der lymphogenen Metastasierung, das Auftreten von Fernmetastasen und das Auftreten von Zweittumoren (Harrison et al. 2009, Arnold und Ganzer 2011).

## **2.5 Pathohistologische Einflussfaktoren**

Den Differenzierungsgrad eines Tumors beschreibt das Grading. Ein Tumor kann gut = G1, mäßig = G2, schlecht = G3 oder G4 = nicht differenziert sein. Diese Angaben werden zusammen mit dem Staging und der patienten-individuellen Klinik genutzt, um eine Prognose

zu stellen und eine optimale Behandlungsstrategie zu entwerfen. Das Grading stellt einen eigenständigen prognostischen Parameter dar. Eine schlechtere Differenzierung kann Anlass geben neben einer Operation eine Radio/chemotherapie zu veranlassen (Damjanov und Fan 2007). Des Weiteren steigt mit abnehmender Differenzierung das Risiko für multiple regionale Metastasen. Das Grading hat Einfluss auf die Rezidivrate der Karzinome (Iovănescu et al. 2013). Kritisch zu sehen ist die subjektive Einschätzung der pathohistologischen Differenzierung eines jeden Pathologen.

Als Ziel aller operativen Therapien der hier betrachteten Tumore steht die vollständige Entfernung des Primärtumors, einschließlich eventueller Lymphknotenmetastasen. Ist dies gelungen, bezeichnet man das als R0-Resektion. Gibt es mikroskopische Residuen, spricht man von einer R1-, bei makroskopischen von einer R2-Resektion (Buchta et al. 2013). Ein Residualtumorgeschehen geht mit einem erhöhten Risiko für lokoregionale Rezidive einher (Blanch et al. 2007, Yilmaz et al. 2001).

## **2.6 Zweittumoren und Rezidive**

Hypopharynxkarzinome haben im Vergleich zu anderen Kopf-Hals-Tumoren die größte Inzidenz bei der Ausbildung von Zweittumoren. Sie liegt bei 15-20%, wobei etwa 25% der Zweittumore synchron auftreten, also innerhalb von 6 Monaten nach Entdeckung des Primärtumors, und der Rest metachron, also nach über 6 Monaten nach Entdeckung des Primärtumors, mit einer jährlichen Rate von etwa 4% (Hermans 2012, Arnold und Ganzer 2011). Beim Larynxkarzinom liegt die Rate der Zweittumore bei etwa 10% (Strutz und Arndt 2010). Zweittumore bilden sich vor allem im oberen Aerodigestivtrakt, Lunge und Ösophagus (Hermans 2012, Arnold und Ganzer 2011).

Die Überlebensraten bei Manifestation des Zweittumors sind abhängig von seiner Lokalisation. So haben Zweittumore der Lunge und des Ösophagus eine 5-Jahres-Überlebensrate von 2 und 3%, während solche des Kopf-Hals-Bereiches bei 20% liegen. Der Konsum von Noxen hat einen negativen Einfluss und schmälert die 5-Jahres-Überlebensrate von Nichtrauchern mit 20% auf 5% bei Rauchern und von 27% bei Nichtalkoholikern auf 6% bei Patienten mit regelmäßigem Alkoholkonsum (Harrison et al. 2009).

Rezidive eines vorbehandelten Tumors bilden sich entweder am Ort des Primärtumors, in regionalen Lymphknoten oder in der Ferne. Je nach primärer Therapiestrategie und Ausprägung des Rezidives wird eine Behandlung festgelegt (Harrison et al. 2009, Shah et al. 2001).

Zwischen 5 und 24% der Patienten mit Hypopharynxkarzinom in Erstvorstellung haben bereits Fernmetastasen gebildet. Im Krankheitsverlauf entwickeln etwa 20 bis 50% der Patienten Fernmetastasen, die Mehrzahl der Patienten innerhalb der ersten 9 Monate nach Erstdiagnose mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von unter einem Jahr (Genden und Varvares 2011, Arnold und Ganzer 2011).

Innerhalb von zwei Jahren entwickeln etwa 15% der Patienten mit supraglottischen und 3% der Patienten mit glottischen Tumoren Fernmetastasen. Fernmetastasen bilden sich vorrangig nach einem bereits aufgetretenen lokoregionalen Rezidiv aus (Montgomery et al. 2009).

Fernmetastasen beider Karzinome bilden sich zumeist zuerst in der Lunge, gefolgt von Knochen und Leber (Montgomery et al. 2009, Ajithkumar et al. 2011). Allgemein gelten lokoregionale Rezidive, genauso wie eine höhere N-Klassifikation als Risikofaktoren zur Ausbildung von Fernmetastasen bei Kopf-Hals-Tumoren (Garavello et al. 2006, Leemans et al. 1993, Alvi und Johnson 1997). Einige Studien fanden Zusammenhänge mit der Entstehung von Fernmetastasen und dem Grading beziehungsweise der T-Klassifikation (Garavello et al. 2006, León et al. 2000, Shingaki et al. 1996).

## **2.7 Diagnostik durch bildgebende Verfahren**

Obschon die Mehrheit der Larynx- und Hypopharynxkarzinome durch die obligatorische Endoskopie, verbunden mit einer Biopsie, entdeckt werden, leisten bildgebende Verfahren einen entscheidenden Beitrag zur weiterführenden Genauigkeit der Diagnostik und der Therapieplanung. Sie sind von großer Bedeutung, um die tatsächliche lokoregionale Ausbreitung, die Invasionstiefe und den Lymphknotenstatus eines Tumors zu beschreiben. Bildgebende Diagnostik verbessert die tatsächlich vorliegende Zuordnung zur T-Klassifikation von 57,5% auf bis zu 80% und ist entscheidend bei der Diagnostik von Fernmetastasen, Zweittumoren und Rezidiven und deren anatomischen Lagebeziehungen. Sie unterstützt die Einschätzung der Prognose und ist Grundlage für die Planung des therapeutischen Prozederes (Joshi et al. 2012). CT und MRT haben sich in ihrer Korrektheit Primärherde und regionale Metastasen zu identifizieren deutlich von der reinen klinischen Untersuchung abgegrenzt. Zusammen sind sie maßgeblich an der Evaluation eines jeden neuen Hypopharynx- oder Larynxtumors beteiligt (Genden und Varvares 2011).

Einschränkungen in der Interpretation der Bildgebung kann es bei kleinen mucosalen Foci geben, welche übersehen werden können und bei inflammatorischen und ödematösen Umgebungsreaktionen, auf Grund derer die eigentliche Tumorgöße überschätzt werden kann (Hermans 2006).

## 2.8 Behandlungsstrategien

Hauptziel jeder kurativen Tumorbehandlung ist die Vollremission, mit möglichst besten funktionellen und organerhaltenden Methoden (Seeber und Schütte 2007). Während sich das 5-Jahres-Überleben in den letzten Jahren kaum geändert hat, gab es dennoch einen erheblichen Erfolg bei der Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Nicht zuletzt liegt das an den Möglichkeiten der organerhaltenden Operationstechniken. Prinzipiell stehen drei Modalitäten an Therapien bereit, die Radiotherapie, die Radiochemotherapie und die operative Versorgung. Welche dieser Methoden gewählt wird, hängt von verschiedenen Tumor- und patientenindividuellen Faktoren ab (Shah et al. 2001). Eine chirurgische Behandlungsmethode ist die endoskopische Laserchirurgie, als Alternative zu offenen Operationsverfahren. (Price und Sikora 2014).

Der hier betrachtete Kohlendioxid-Laser wurde in den frühen 70ern des 20ten Jahrhunderts entwickelt. Die klinische Einführung dieser Methode gelang 1972 durch Jako und Strong bei der Behandlung von Larynxkarzinomen (Strong und Jako 1972). Das Wort LASER ist hierbei als Akronym zu sehen für „light amplifications by stimulated emission of radiation“, also für „Lichtverstärkung durch induzierte Emission von Strahlung“ (Bernier 2011).

Das Hypopharynxkarzinom wird standardisiert mit einer Operation mit Neck dissection und anschließender Bestrahlung behandelt, gleichwertig ist auch die Radiochemotherapie als organerhaltende Maßnahme eine angesehene Behandlungsform (Hermans 2006, Price und Sikora 2014, Behrbohm et al. 2012).

Eine operative Therapie ist ebenfalls mittel der Wahl bei Glottiskarzinomen. Als Alternative zur Operation gilt die Radiotherapie bei T1- und T2-Tumoren. Die Bestrahlung geht häufig mit einer besseren Stimmqualität einher und vermeidet das Auftreten von operativen Komplikationen. Die Radiotherapie wird außerdem als adjuvante Therapie bei fortgeschrittenen Tumoren eingesetzt. Bei T3/4-Karzinomen wird standardisiert die totale Laryngektomie mit Neck dissection eingesetzt, organerhaltend kann hier alternativ eine Radiochemotherapie eingesetzt werden (Hermans 2006, Shah et al. 2001, Bansal 2012, Price und Sikora 2014)

T1- und T2-Supraglottistumoren können ebenfalls mit Radiotherapie oder chirurgisch versorgt werden. T3- und T4-Tumore werden mit einer totalen Laryngektomie und Neck dissection mit adjuvanter Radiatio behandelt. Die Alternative bildet die Radiochemotherapie. (Hermans 2006, Strutz und Arndt 2010, Bansal 2012).

Die Indikation zu einer laserchirurgischen Behandlung wird kontrovers diskutiert und über den Einsatz des Lasers wird kliniksintern entschieden. Der Einsatzbereich in Deutschland bei Larynx- und Hypopharynx Tumoren erstreckt sich von Neoplasien des mittleren Stimmbanddrittels bis hin zu fortgeschrittenen T4-Tumoren (Bernier 2011).

Die histologische Beteiligung der vorderen Kommissur am Tumorgeschehen ist ein wichtiger prognostischer Punkt. Bei der Einbeziehung der vorderen Kommissur am Tumor gibt es noch keinen allgemeingültigen Konsens über das therapeutische Vorgehen. Viele HNO Ärzte sehen die Infiltration der vorderen Kommissur als Kontraindikation für die transorale CO<sub>2</sub> Laser Mikrochirurgie (TLM) an, aus Sorge um ein schlechteres funktionelles und onkologisches Ergebnis (Adelstein 2007). Einige Studien fanden einen Zusammenhang zwischen Tumoren mit Beteiligung der vorderen Kommissur und einer höheren Rezidivrate (Iro et al. 1998, Eckel 2001). Andere Autoren fanden keinen solchen Zusammenhang, und sehen die vordere Kommissurinfiltration somit nicht als Kontraindikation an (Motta et al. 2005, Steiner et al. 2004, Peretti et al. 2000).

Ein großer Vorteil der TLM ist die präzise Tumorsektion unter Erhalt extra- und intralaryngealer Strukturen. Des Weiteren kann sich der Operateur bei Anwendung des Lasers ein genaues Bild des operativen Situs machen. Eine Klassifikation des Tumors kann genauer erfolgen. Mikroinvasionen sind unter Sicht besser zu erkennen und gegebenenfalls kann ein Verfahrenswechsel zur klassischen Operationsmethode erfolgen. Da bei Laserchirurgie auf rekonstruktive Maßnahmen verzichtet werden kann, erleichtert sich klinisch das Erkennen von Rezidiven. Rezidive können ebenfalls mittels Laserchirurgie wenig gewebstraumatisch behandelt werden. Das therapeutische Ziel der Organerhaltung ist besser zu erreichen. Im Vergleich zur Laryngektomie ist bei einer endoskopischen Lasertherapie keine regelhafte Tracheotomie notwendig. Die Lebensqualität ist postoperativ besser, der Heilungsverlauf für die Patienten günstiger. Die Kosten der Therapie sind im direkten Vergleich zur Laryngektomie günstiger (Bernier 2011, Steiner 1997). Ein weiterer Vorteil ist die blutarme Operationstechnik, gewährleistet durch eine Verödung der kleinen Blutgefäße der Schleimhaut (<0,5mm) (Rudert 1991). Auch die Lymphgefäße werden reversibel durch die Einwirkung des Lasers versiegelt, wodurch eine Verschleppung von Karzinomzellen vermindert wird (Werner et al 1992).

Als Nachteil bleibt die Tatsache der Lernkurve des Operateurs bei der endoskopischen Operationstechnik. Es muss eine neue anatomische Orientierung von innen nach außen gelernt werden.



Die postoperative Stimmqualität ist im Gegensatz zur Radiotherapie schlechter, vor allem bei einer radikalen oder bilateralen Cordektomie, was jedoch durch die deutlich niedrigeren Raten an sekundärer totalen Laryngektomien wieder ausgeglichen wird (Bernier 2011).

Komplikationen mit denen bei einer laserchirurgischen Herangehensweise zu rechnen sind, sind vor allem Blutungen und Aspirationspneumonien, aber auch lokale Infektionen, Emphyseme, Hautfisteln, Stenosen, Ödeme, Dyspnoe und Schluckstörungen. Insgesamt zeigt sich hier aber eine niedrige Mortalität von 0,3% (Vilaseca-González et al. 2003, Steiner 1997).

### 3. Ziele der Arbeit

Im Rahmen dieser klinisch retrospektiven Arbeit soll eine Auswertung der Therapieergebnisse aller Patienten mit einem Larynx- oder Hypopharynxtumor erfolgen, welche an der HNO Universitätsklinik Jena mit transoraler Laserchirurgie von Oktober 1993 bis Oktober 2010 behandelt wurden. Abschließend sollen diese Ergebnisse mit denen anderer Arbeitsgruppen und mit publizierten internationalen Studien verglichen werden.

Nachfolgende Fragen sollen beantwortet werden:

1. Welche Rolle spielten Nikotin und Alkohol bei dem betrachteten Patientenkollektiv?
2. Welche Tumore wurden behandelt, beziehungsweise wie lautete die TNM-Klassifikation der behandelten Patienten? Welche Tumorstadien waren vertreten? Wie war das Grading?
3. Welchen Einfluss nahm die R1-Resektion auf den Verlauf?
4. Welchen Einfluss hatte eine Infiltration des Tumors in die vordere Kommissur auf den Verlauf?
5. Wie hoch war die Rate an Zweittumoren und Rezidiven? Welche Faktoren nahmen einen Einfluss auf ihre Entstehung?
6. Wie viele Patienten unterzogen sich einer adjuvanten Therapie?
7. Wie viele Patienten benötigten im Laufe ihrer Behandlung einer PEG, eine Tracheotomie oder eine sekundäre Laryngektomie?
8. Wie hoch war die Gesamtüberlebensrate und welche Faktoren beeinflussten sie?
9. Wie hoch war die krankheitsspezifische Überlebensrate und welche Faktoren beeinflussten sie?
10. Wie hoch war die rezidivfreie Überlebensrate und welche Faktoren beeinflussten sie?

## 4. Material und Methoden

### 4.1 Patientenkollektiv

Diese klinische retrospektive Arbeit betrachtet Patienten mit malignen Neoplasien des Larynx und Hypopharynx die im Zeitraum vom 01.Oktober 1993 bis 31.Oktober 2010 in der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenkunde Jena kurativ chirurgisch mit einem CO<sub>2</sub>-Laser behandelt wurden. Das follow up lief bis zum 31.12.2013. Es wurden alle Patienten eingeschlossen die ein Plattenepithelkarzinom des Larynx oder Hypopharynx vorwiesen welches operabel war und mit endoskopischer Laserchirurgie behandelt wurde. Des Weiteren mussten die Patienten operationsfähig und –willig sein. Ausschlusskriterien waren somit alle anderen primären Therapiemethoden, wie etwa die totale Laryngektomie oder die Radiotherapie, das fehlende Einverständnis des Patienten für die Therapie, und ein inoperabler Tumor.

Zeitpunkt der Aufnahme in die klinische retrospektive Untersuchung war das Datum der Erstoperation des Tumors.

Somit ergaben sich für diese Arbeit Zahlen von insgesamt 249 eingeschlossenen Patienten, wobei 195 Patienten einen Larynxtumor aufwiesen, und 54 Patienten einen Hypopharynxtumor. Im Folgenden werden beide Gruppen getrennt voneinander betrachtet.

Beim Hypopharynxkarzinom handelte es sich bei 88,9% (n=48) um Männer und bei 11,1% (n=6) um Frauen, welches einem Verhältnis von 8:1 entspricht. Frauen erkrankten im Mittelwert mit 59,3 Jahren, wobei die jüngste Frau 46 Jahre alt war und die Älteste 76 Jahre. Der Median beträgt 59,5 Jahre. Männer erkrankten im Mittelwert mit 55,7 Jahren, hier war der jüngste Patient 38 Jahre und der älteste Patient 71 Jahre alt. Der Median liegt bei 56 Jahren.

Beim Larynxkarzinom waren 93,3% (n=182) Männer und 6,7% (n=13) Frauen betroffen, somit liegt das Verhältnis bei 14:1. Die Erkrankung trat bei Frauen im Mittelwert mit 56,5 Jahren auf, hier lag die Altersspanne zwischen 21 und 75 Jahren. Im Median betrug das Alter 56 Jahre. Männer erkrankten im Mittelwert mit 61,8 Jahren, der Jüngste war hierbei 30 Jahre alt und der Älteste 84. Im Median lag das Alter bei 62 Jahren.

Die Untersuchung wird geschlechterunabhängig durchgeführt, da es sich bei den Frauen um ein sehr kleines Kollektiv handelt.

Genauer betrachtet lagen bei dem laryngealen Patientenkollektiv 143-mal (73,3%) ein glottisches und 52-mal (26,7%) ein supraglottisches Karzinom vor. Subglottische Tumore waren nicht vorhanden.

Der Ursprung der Supraglottistumore ließ sich 33-mal (62,3%) auf die Epiglottis, 14-mal (26,4%) auf das Taschenband und 5-mal (9,4%) auf die aryepiglottische Falte zurückführen.

Bei allen Patienten wurde zur Erstdiagnostik ein HNO-Status erhoben, eine B-Sonographie der Halsweichteile, sowie eine CT der Kopf-Hals-Region und des Thorax durchgeführt und wenn keine CT erfolgte, ein konventionelles Röntgen-Thorax in 2 Ebenen angefertigt. Des Weiteren erfolgten eine Tumorendoskopie mit Probenentnahme und eine Anmeldung zum prätherapeutischen Tumorboard.

Die Indikationen zu den einzelnen Therapieverfahren wurden in Abhängigkeit von der primären Tumorlokalisation und der Tumorausdehnung, sowie vom Allgemeinzustand des Patienten und seiner Compliance festgelegt. Die Tumorklassifikation entsprach den UICC-Kriterien von 2007, alle früheren oder späteren Fälle wurden entsprechend angepasst.

Zur Nachsorge wurden alle Patienten im ersten Jahr im 4-Wochen-Takt bestellt, im zweiten Jahr alle 8 Wochen, im Dritten alle 12 Wochen und im vierten und fünften Jahr halbjährlich. Anschließend erfolgte eine jährliche Vorstellung. Hierbei wurde eine gründliche klinische Untersuchung durchgeführt, sowie eine Anamnese erhoben. Des Weiteren erfolgten eine B-Sonographie der Halsweichteile und jährlich eine Röntgenaufnahme des Thorax in 2 Ebenen. Bei suspekten Befunden wurde sofort interveniert, beispielsweise mit einer Endoskopie in Oberflächenanästhesie oder mit weiterführender bildgebender Diagnostik.

Zur Datenerhebung wurden institutsinterne Programme genutzt, zum einen das C11-SAP Produktivsystem und zum anderen das Ambulanzsystem Isynet 13.3. Hierbei wurden Untersuchungsaufzeichnungen in Form von Arztbriefen und OP-Berichten, sowie Anamnesebögen genutzt. Außerdem wurden Tumorbriefe und Tumorboardbeschlüsse in die Datenerhebung einbezogen. Fehlende Daten wurden durch Telefoninterviews und Briefverkehr mit niedergelassenen Ärzten der entsprechenden Patienten angefordert. Hierbei handelte es sich um Sterbedaten sowie die Todesursache, und das Vorhandensein von Rezidiven oder Fernmetastasen. Konnten keine tagesgenauen Angaben über Daten gemacht werden, wurde der 15te des Monats als Datum festgelegt. Wenn keine Auskunft über den aktuellen Status des Patienten gegeben werden konnte, wurde der Tag des letzten Kontaktes als letzter sicher lebender Tag gewertet. Alle Patienten wurden mindestens 2 Jahre nachbeobachtet.

## 4.2 Methoden

Alle Daten wurden in einer SPSS-Datenbank Version 22 erfasst. Mit Hilfe von deskriptiven Statistiken wurden Häufigkeiten ermittelt, wie etwa die Alters- und Geschlechterverteilung, oder auch Primärtumorcharakteristika und – lokalisationen. Mittels Kaplan-Meier-Kurven wurden rezidivfreie Überlebensraten, Gesamtüberlebensraten und krankheitsspezifische Überlebensraten unter Einflussnahme von verschiedenen klinischen pathohistologischen Faktoren ermittelt. Der Einfluss dieser Faktoren auf die Überlebenskurven wurde durch Log-Rank-Tests und teilweise mit Cox-Regression überprüft.

Des weiteren wurden Häufigkeiten ermittelt und Kreuztabellen erstellt und mit dem Chi-Quadrat-Test geprüft um bestimmte Faktoren miteinander zu vergleichen.

Waren die Stichproben zu klein wurden exakte Tests angewandt um das tatsächliche Signifikanzniveau zu erhalten.

Ergebnisse galten als statistisch signifikant zum Niveau  $\alpha$ , wenn die tatsächliche Fehlerwahrscheinlichkeit  $p \leq \alpha$  war. In diesem Zusammenhang wurde das Signifikanzniveau für  $\alpha \geq 0,05$  als nicht signifikant und für  $\alpha \leq 0,05$  als signifikant gewertet. Hoch signifikant waren Ergebnisse mit  $\alpha \leq 0,001$ .

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Konsum von Alkohol und Nikotin

Bei der Erstvorstellung der Patienten wurde eine Anamnese erhoben, um das aktuelle Risikoprofil zu erstellen. Hierbei wurde auch der regelmäßige, tägliche Konsum von Zigaretten und Alkohol erfragt. In Tabelle 1 und 2 ist ersichtlich, dass bei den Patienten mit Hypopharynxkarzinom in 53,7% (n=29) eine positive Alkohol-, und in 81,5% der Fälle (n=44) eine positive Nikotinanamnese vorlag. Zu 4 Patienten konnten keine Angaben getroffen werden.

**Tabelle 1: Regelmäßiger Alkoholkonsum bei Patienten mit Hypopharynxkarzinom**

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent
Alkohol      nein	21	38,9	42,0
ja	29	53,7	58,0
Gesamtsumme	50	92,6	100,0
Fehlend	4	7,4	
Gesamtsumme	54	100,0	

**Tabelle 2: Regelmäßiger Nikotinkonsum bei Patienten mit Hypopharynxkarzinom**

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent
Nikotin      nein	6	11,1	12,0
ja	44	81,5	88,0
Gesamtsumme	50	92,6	100,0
Fehlend	4	7,4	
Gesamtsumme	54	100,0	

Wie in Tabellen 3 und 4 ersichtlich zeigte sich bei den Patienten mit Larynxkarziom ein regelmäßiger Alkoholkonsum bei 43,1% (n=84) der Patienten, bei 19 Patienten wurden keine Angaben getroffen. Nikotin wurde von 74,9% (n=146) der Patienten konsumiert, bei 17 lagen keine Werte vor.

**Tabelle 3: Regelmäßiger Alkoholkonsum bei Patienten mit Larynxkarzinom**

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent
Alkohol    nein	92	47,2	52,3
ja	84	43,1	47,7
Gesamtsumme	176	90,3	100,0
Fehlend	19	9,7	
Gesamtsumme	195	100,0	

**Tabelle 4: Regelmäßiger Nikotinkonsum bei Patienten mit Larynxkarzinom**

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent
Nikotin    nein	32	16,4	18,0
ja	146	74,9	82,0
Gesamtsumme	178	91,3	100,0
Fehlend	17	8,7	
Gesamtsumme	195	100,0	

## 5.2 TNM-Klassifikationen

Die Einteilung in TNM-Klassifikationen erfolgte postoperativ. Somit wird im Folgenden immer von pTNM gesprochen. Des Weiteren wird von nun an das Larynxkarzinom in glottische und supraglottische Neoplasie unterteilt und einzeln betrachtet. Da ein lokal resezierendes Verfahren mit dem Ziel der Tumorheilung eingesetzt wurde, waren alle Patienten zum OP-Zeitpunkt frei von Fernmetastasen, das heißt M0.

Wie in Tabelle 5 ersichtlich stellten sich von 54 Patienten mit Hypopharynx tumor 14,8% (n= 8) mit einer T1-, 35,2% (n= 19) mit einer T2-, 37% (n= 20) mit einer T3- und 13% (n= 7) mit einer T4-Klassifikation vor.

**Tabelle 5: T-Klassifikation bei Patienten mit Hypopharynx tumor**

	Häufigkeit	Prozent
T-Klass.    1	8	14,8
2	19	35,2
3	20	37,0
4	7	13,0
Gesamtsumme	54	100,0

Die N-Klassifikation der Patienten mit Hypopharynx tumor wird in Tabelle 6 dargestellt. 25,9% (n= 14) der Patienten hatten keinen Befall von Lymphknoten vorzuweisen, 74,1% (n= 42) stellte sich hingegen mit N+ vor. Genauer hatten 13% (n=7) der Patienten eine N1-, die Mehrheit mit 50% (n= 27) eine N2-, und 11,1% (n=6) eine N3-Klassifikation vorzuweisen.

**Tabelle 6: N-Klassifikation bei Patienten mit Hypopharynxkarzinom**

		Häufigkeit	Prozent
N-Klass.	0	14	25,9
	1	7	13,0
	2a	4	7,4
	2b	15	27,8
	2c	8	14,8
	3	6	11,1
	Gesamtsumme	54	100,0

Innerhalb des Patientenkollektivs mit Hypopharynxkarzinomen lag die Verteilung von T- und N-Klassifikation untereinander wie in Tabelle 7 ersichtlich vor.

**Tabelle 7: Verteilung der Hypopharynxkarzinome nach T- und N-Klassifikation**

		N-Klassifikation						Gesamtsumme
		0	1	2a	2b	2c	3	
T-Klassifikation	1	3	2	1	2	0	0	8
	2	4	1	1	5	3	5	19
	3	3	3	2	6	5	1	20
	4	4	1	0	2	0	0	7
Gesamtsumme		14	7	4	15	8	6	54



Die Tumorstadien für die Patienten mit Hypopharynxkarzinom werden in Tabelle 8 dargestellt. So hatten 7 Patienten ein frühes Stadium I oder II vorzuweisen (13%) und 47 Patienten ein fortgeschrittenes Stadium III oder IV (87%).

**Tabelle 8: Tumorstadien bei Patienten mit Hypopharynxkarzinom**

		Häufigkeit	Prozent
Tumorstadium	I	3	5,6
	II	4	7,4
	III	9	16,6
	IV	38	70,4
Gesamtsumme		54	100,0

Die Patienten mit glottischem Larynxkarzinom wiesen die in Tabelle 9 dargestellten T-Klassifikationen auf. 2,1% (n=3) der Patienten stellten sich mit einem Carcinoma in situ vor, 54,6% (n=78) mit einem T1-Tumor, davon 42% mit T1a und 12,6% mit T1b, 35% (n=50) mit einem T2-Tumor, 4,9% (n= 7) mit einem T3-Tumor und 3,5% (n= 5) mit einem T4-Tumor. Somit hatten 8,4% der Patienten ein T3 oder T4-Karzinom vorzuweisen.

**Tabelle 9: T-Klassifikation bei Patienten mit Glottiskarzinom**

		Häufigkeit	Prozent
T-Klass.	Cis	3	2,1
	1a	60	42,0
	1b	18	12,6
	2	50	35,0
	3	7	4,9
	4	5	3,5
	Gesamtsumme	143	100,0

Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen wird in Tabelle 10 dargestellt. So waren 95,1% (n=136) der Patienten frei von ihnen, während 4,9% (n=7) eine N+-Klassifikation aufwiesen. Somit hatten 1,4% (n=2) der Patienten eine N1-, 2,8% (n=4) eine N2- und 0,7% (n=1) eine N3-Klassifikation vorliegen.

**Tabelle 10: N-Klassifikation bei Patienten mit Glottiskarzinom**

	Häufigkeit	Prozent
N-Klass. 0	136	95,1
1	2	1,4
2	4	2,8
3	1	0,7
Gesamtsumme	143	100,0

Die Verteilung von T- und N-Klassifikationen untereinander wird in Tabelle 11 dargestellt.

**Tabelle 11: Verteilung der Glottiskarzinome nach T- und N-Klassifikation**

	N-Klassifikation				Gesamtsumme
	0	1	2	3	
T-Klassifikation Cis	3	0	0	0	3
1a	60	0	0	0	60
1b	16	0	1	1	18
2	48	1	1	0	50
3	5	1	1	0	7
4	4	0	1	0	5
Gesamtsumme	136	2	4	1	143

Die Tumorstadien für das Patientenkollektiv der glottischen Larynxkarzinome stellten sich wie in Tabelle 12 gezeigt dar. So hatten 128 Patienten (89,5%) ein frühes Stadium (0, I und II) und 15 Patienten (8,4%) ein fortgeschrittenes Stadium vorzuweisen.

**Tabelle 12: Tumorstadien bei Patienten mit Glottiskarzinom**

	Häufigkeit	Prozent
Tumorstadien 0	3	2,1
I	76	53,1
II	49	34,3
III	7	4,9
IV	8	3,5
Gesamtsumme	143	100,0

Die T-Klassifikation der Supraglottistumore stellte sich wie in Tabelle 13 gezeigt dar. So hatten 28,8% (n=15) der Patienten einen T1-, 48,1% (n=25) der Patienten einen T2-, 15,4% (n=8) der Patienten einen T3- und 7,7% (n=4) der Patienten einen T4-Tumor.

**Tabelle 13: T-Klassifikation bei Patienten mit Supraglottiskarzinom**

	Häufigkeit	Prozent
T-Klass. 1	15	28,8
2	25	48,1
3	8	15,4
4	4	7,7
Gesamtsumme	52	100,0

Der primäre Lymphknotenstatus der Patienten mit supraglottischem Karzinom präsentierte sich wie folgt: 71,2% (n=37) hatten einen N0- und 28,8% einen N+-Tumor. Davon lag bei 11,5% (n=6) eine N1-, 15,4% (n=8) eine N2- und 1,9% (n=1) eine N3-Klassifikation vor, wie in Tabelle 14 dargestellt.

**Tabelle 14: N-Klassifikation bei Patienten mit Supraglottiskarzinom**

	Häufigkeit	Prozent
N-Klass. 0	37	71,2
1	6	11,5
2	8	15,4
3	1	1,9
Gesamtsumme	52	100,0

Die Verteilung der T- und N-Klassifikationen untereinander ist in Tabelle 15 dargestellt.

**Tabelle 15: Verteilung der Supraglottiskarzinome nach T- und N-Klassifikation**

	N-Klassifikation				Gesamtsumme
	0	1	2	3	
T-Klassifikation 1	12	1	2	0	15
2	17	5	2	1	25
3	5	0	3	0	8
4	3	0	1	0	4
Gesamtsumme	37	6	8	1	52

Im supraglottischen Patientenkollektiv gab es in 23,1% (n=12) der Fälle ein Tumorstadium I, in 32,7% (n=17) ein Stadium II, in 21,2% (n=11) ein Stadium III und in 23,1% (n=12) ein Stadium IV, siehe Tabelle 16. Somit stellten sich 44,3% der Patienten im fortgeschrittenen Stadium vor.

**Tabelle 16: Tumorstadium bei Patienten mit Supraglottiskarzinom**

		Häufigkeit	Prozent
Tumorstadium	I	12	23,1
	II	17	32,7
	III	11	21,2
	IV	12	23,1
	Gesamtsumme	52	100,0

### 5.3 Einfluss von pathohistologischen Faktoren

Es wurden Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom betrachtet. Bei Neubildungen des Hypopharynx handelte es sich viermal um gut, 26-mal um mäßig, 17-mal um schlecht und einmal um ein nicht differenziertes Plattenepithelkarzinom. Bei 6 Patienten wurden keine Angaben getroffen. In Tabelle 17 wird der Bezug zwischen Grading und Lymphknotenstatus gesucht. Das Ergebnis ist mit  $p=0,418$  nicht signifikant.

**Tabelle 17: Zusammenhang von G- und N-Klassifikation bei Hypopharynxkarzinom**

				N-Klassifikation				Gesamtsumme
		0	1	2a	2b	2c	3	
G-Klassifikation	1	1	1	1	0	0	1	4
	2	5	5	3	9	3	1	26
	3	5	1	0	3	5	3	17
	4	0	0	0	1	0	0	1
Gesamtsumme		11	7	4	13	8	5	48

Beim Patientenstamm des glottischen Larynxkarzinoms fand sich 19-mal ein gut, 66-mal ein mäßig, 17-mal ein schlecht, sowie zweimal ein nicht differenziertes Plattenepithelkarzinom. Von 39 Patienten fehlen die Angaben.

Der Zusammenhang zwischen Grading und Lymphknotenstatus des Larynxtumors ist in Tabelle 18 dargestellt. Er ist mit einem  $p=0,272$  nicht signifikant.

**Tabelle 18: Zusammenhang von G- und N-Klassifikation beim Glottiskarzinom**

		N-Klassifikation				Gesamtsumme
		0	1	2	3	
G-Klassifikation	1	17	1	0	1	19
	2	63	0	3	0	66
	3	15	1	1	0	17
	4	2	0	0	0	2
Gesamtsumme		97	2	4	1	104

Beim Patientenkollektiv mit Supraglottistumor fanden sich zweimal gut, 27-mal mäßig und 15-mal schlecht differenzierte Karzinome, von acht Patienten fehlten die Angaben.

Auch hier konnte kein Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad und dem primären Lymphknotenstatus gefunden werden ( $p=0,730$ ), siehe Tabelle 19.

**Tabelle 19: Zusammenhang von G- und N-Klassifikation beim Supraglottistumor**

		N-Klassifikation			Gesamtsumme
		0	1	2	
G-Klassifikation	1	2	0	0	2
	2	18	5	3	26
	3	12	1	3	16
Gesamtsumme		32	6	6	44

Bei jedem Patienten wurde intraoperativ ein Schnellschnitt angefertigt, welcher einen R0-Status bestätigen sollte. Bei neun Patienten mit einer Neubildung des Hypopharynx, bei neun Patienten mit einem Supraglottistumor und bei 20 Patienten mit einem Glottistumor wurden mikroskopische Resttumor-Anteile gefunden (R1). Bei fünf Patienten mit Hypopharynx tumor, bei 15 Patienten mit glottischen und bei acht Patienten mit supraglottischem Larynxkarzinom erfolgte daraufhin eine Nachresektion. Bei den übrigen Fällen wurde eine weitere Operation seitens der Patienten abgelehnt und stattdessen eine Radiotherapie durchgeführt. Somit wiesen noch vier Patienten mit Hypopharynx tumor eine R1-Resektion vor. Sie wurden alle mit einer Nachbestrahlung der Primärtumorregion und der Lymphabflüsse behandelt. Beim Glottistumor waren somit noch fünf Patienten mit R1-Resektion übrig. Vier wurden nachbestrahlt, von einem Patienten fehlen die Angaben. Es wies noch ein Patient mit Supraglottistumor eine R1-Resektion auf. Er starb einen Monat später tumorunabhängig, ohne noch eine Therapie erhalten zu haben.

## 5.4 Verlaufsdaten

### 5.4.1 Zweitkarzinome

Bei den betrachteten Patienten mit maligner Neoplasien des Hypopharynx entwickelten sich bei drei (5,6%) von ihnen ein synchroner und bei acht (14,8%) ein metachroner Zweittumor. Zehn dieser elf sekundären Neoplasien waren ein Kopf-Hals-Tumor.

Im Median entwickelten die Patienten nach 31 Monaten ein Zweitkarzinom. Die Lokalisationen sind in Tabelle 20 dargestellt.

**Tabelle 20: Lokalisationen der Zweittumore beim primären Hypopharynxkarzinom**

	Häufigkeit
Hypopharynxkarzinom	1
nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	1
Ösophaguskarzinom	1
Tonsillenkarzinom	2
Mundhöhlenkarzinom	5
Zungenkarzinom	1

Die Therapie erfolgte bei acht der Zweittumore operativ, bei einem Patienten erfolgte eine Chemotherapie, bei Einem mit Radiochemotherapie und bei einem weiteren Patienten wurde sowohl eine Operation, als auch eine anschließende Radiochemotherapie durchgeführt.

Das erste metachrone Zweitkarzinom trat nach 16 Monaten auf, das Letzte mit 106 Monaten.

Beim Patientenkollektiv mit maligner Neoplasien der Glottis entwickelten sich bei drei Patienten (2,1%) synchron und bei 21 Patienten (14,7%) metachron eine sekundäre primäre Neoplasie. Die Patienten bekamen im Durchschnitt nach 32 Monaten einen Zweittumor. In Tabelle 21 sind die einzelnen Lokalisationen aufgeführt. Acht von 24 Zweittumoren bildeten sich im Hals-Kopf-Bereich.

**Tabelle 21: Lokalisationen der Zweitkarzinome nach Glottiskarzinom**

	Häufigkeit
Hypopharynxkarzinom	1
kleinzelliges Bronchialkarzinom	2
nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	6
Basalzellkarzinom	5
Trachealkarzinom	1
Larynxkarzinom	4
Pankreaskarzinom	1
Mundbodenkarzinom	1
Kolonkarzinom	2
Zungenkarzinom	1

Die Therapie bestand aus einer Operation bei 14 Patienten, einer palliativen Chemotherapie bei fünf Patienten, einer Radiochemotherapie bei einem Patienten, zwei Patienten bekamen kombiniert eine Operation und eine Radiotherapie und ein Patient eine Kombination aus Operation und Radiochemotherapie.

Der erste metachrone Tumor entstand nach 8 Monaten, der Letzte trat nach 150 Monaten auf.

Beim Kollektiv mit Supraglottiskarzinom entwickelten fünf Patienten (9,4%) einen synchronen und acht Patienten (15,1%) einen metachronen Tumor. Acht von 13 Zweitkarzinomen waren Tumore des Hals-Kopf-Bereiches. Im Median traten die ersten Zweittumore nach 14 Monaten aus. Die Lokalisationen sind in Tabelle 22 dargestellt.

**Tabelle 22: Lokalisationen der Zweittumore nach Supraglottiskarzinom**

	Häufigkeit
Hypopharynxkarzinom	1
nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	4
Ösophaguskarzinom	1
Tonsillenkarzinom	1
Larynxkarzinom	2
Mundbodenkarzinom	1
Nierenzellkarzinom	1
Oropharynxkarzinom	2

Die Therapie erfolgte in Form einer Operation bei sechs Patienten, einer palliativen Chemotherapie bei zwei Patienten, einer Operation mit anschließender Radiatio bei zwei Patienten, einer Operation kombiniert mit einer Radiochemotherapie bei zwei Patienten und bei einem Patienten erfolgte eine rein symptomorientierte palliative Therapie. Der erste metachrone Tumor trat nach 12 Monaten auf und der Letzte nach 97 Monaten.

#### 5.4.2 Rezidive

Im Patientenkollektiv der Hypopharynxkarzinome (n=54) traten insgesamt achtmal ein regionales (14,8%) und zwölfmal ein lokales Rezidiv auf (22,2%). Beim lokalen Rezidiv gab es zwei Patienten welche ein zweites Rezidiv erlitten. Das erste Lokalrezidiv trat nach 4 Monaten auf und das Letzte nach 65 Monaten. Das erste Regionalrezidiv trat innerhalb von vier Wochen auf und das Letzte nach 64 Monaten. Im Median trat das erste lokale Rezidiv nach sechs Monaten und das erste regionale Rezidiv nach 17 Monaten auf. Zwei Patienten hatten jeweils ein lokales und ein regionales Rezidiv und ein Patient hatte ein regionales sowie zwei lokale Rezidive (p=0,413).

In Tabelle 23 wird die Entstehung von Lokalrezidive in Beziehung zur T-Klassifikation dargestellt. Sie ist nicht signifikant (p=0,345). Ein Zusammenhang zwischen T-Klassifikation und Regionalrezidiven ist ebenfalls nicht signifikant nachzuweisen (p=0,592), siehe Tabelle 24. Die meisten lokalen und regionalen Rezidive traten bei T2- und T3-Tumoren auf.

**Tabelle 23: Zusammenhang zwischen T-Klassifikation und Lokalrezidiven (Hypopharynx tumor)**

		Lokalrezidiv		Gesamtsumme
		nein	ja	
T-Klassifikation	1	8	0	8
	2	13	6	19
	3	16	4	20
	4	5	2	7
Gesamtsumme		42	12	54



**Tabelle 24: Zusammenhang zwischen T-Klassifikation und Regionalrezidiven (Hypopharynxtumor)**

		Regionalrezidiv		Gesamtsumme
		nein	ja	
T-Klassifikation	1	8	0	8
	2	15	4	19
	3	17	3	20
	4	6	1	7
Gesamtsumme		46	8	54

Für die N-Klassifikation ergeben sich die in den Tabellen 25 und 26 dargestellten Verteilungen.

Die Ergebnisse sind für die Regionalrezidive ( $p=0,328$ ) nicht signifikant. Die meisten Rezidive traten bei Patienten mit N2c-Tumoren auf. Ein Zusammenhang zwischen der N-Klassifikation und Lokalrezidiven konnte signifikant erwiesen werden ( $p=0,01$ ). So traten die meisten lokalen Rezidive bei Patienten mit N2c-Tumoren auf, 62,5% aller Patienten mit N2c-Tumor erlitten ein lokales Rezidiv.

**Tabelle 25: Zusammenhang N-Klassifikation und Lokalrezidive (Hypopharynxtumor)**

		Lokalrezidiv		Gesamtsumme
		nein	ja	
N-Klassifikation	0	9	5	14
	1	7	0	7
	2a	3	1	4
	2b	14	1	15
	2c	3	5	8
	3	6	0	6
Gesamtsumme		42	12	54

**Tabelle 26: Zusammenhang zwischen N-Klassifikation und Regionalrezidiven (Hypopharynxtumor)**

		Regionalrezidive		Gesamtsumme
		nein	ja	
N-Klassifikation	0	13	1	14
	1	6	1	7
	2a	3	1	4
	2b	14	1	15
	2c	5	3	8
	3	5	1	6
Gesamtsumme		46	8	54

Die einzelnen Tumorstadien des Hypopharynxkarzinoms wirken sich nicht signifikant auf die Entstehung von Rezidiven aus, mit  $p=0,376$  für lokale und  $p=0,392$  für regionale Rezidive. Jedoch entstanden sieben der acht Regionalrezidive und neun der zwölf lokalen Rezidive im Stadium IV.

Ein Einfluss des Gradings auf die Entstehung von lokalen ( $p=0,683$ ) oder regionalen ( $p=0,797$ ) Rezidiven konnte nicht nachgewiesen werden. Ebenso konnte kein Zusammenhang von einer R1-Resektion ( $n=4$ ) und dem Auftreten von lokalen ( $p=0,646$ ) oder regionalen ( $p=0,797$ ) Rezidiven hergestellt werden. Ein Patient mit R1-Resektion erlitt ein lokales und ein Patient ein regionales Rezidiv.

Therapeutisch wurden die Regionalrezidive dreimal operativ, dreimal chemotherapeutisch und einmal operativ mit anschließender Radiochemotherapie behandelt. Bei einem Patienten fehlen die Daten. Die Lokalrezidive wurden fünfmal operativ, dreimal chemotherapeutisch und einmal als Kombination aus Operation und Radiochemotherapie behandelt. Bei drei Patienten fehlen die Daten.

Acht Patienten mit lokalem und sechs Patienten mit regionalem Rezidiv verstarben tumorabhängig. Zwei Patienten mit Lokalrezidiv und einer mit regionalem Rezidiv verstarben tumorunabhängig.

Bei den Patienten mit Glottiskarzinomen entwickelten sich 42 lokale (29,4%) und 14 regionale (9,8%) Rezidive. Elf Patienten erlitten ein zweites lokales Rezidiv und zwei Patienten ein Drittes. Ein Patient erlitt zwei regionale und ein weiterer drei regionale Rezidive.

Das erste Lokalrezidiv trat nach einem Monat auf und das Letzte nach 163 Monaten. Im Median erlitten die Patienten nach 12 Monaten ein lokales Rezidiv. Das erste Regionalrezidiv trat nach einem Monat und das Letzte nach 65 Monaten auf. Im Median dauerte es 17 Monate bis das erste regionale Rezidiv entstand. Vier Patienten hatten jeweils ein lokales und ein regionales Rezidiv, zwei Patienten hatten zwei lokale und ein regionales Rezidiv und ein Patient hatte drei regionale und ein lokales Rezidiv ( $p=0,340$ ).

In den Tabellen 27 und 28 wird der Zusammenhang zwischen T-Klassifikation und Anzahl der lokalen und regionalen Rezidive dargestellt. Ein Zusammenhang war weder für lokale ( $p=0,166$ ) noch für regionale ( $p=0,246$ ) Rezidive signifikant nachweisbar. Die meisten Lokalrezidive traten bei Patienten mit einer T-Klassifikation 1a und 2 auf. Betrachtet man den Anteil der Tumore in den jeweiligen T-Klassifikationen welche Rezidive bilden, so bilden sich die meisten bei T2-Patienten mit 38% und bei T4-Patienten mit 60%. Die meisten Regionalrezidive traten bei T1a- und T2-Tumoren auf. Anteilig bilden Patienten mit einem T2-Tumor zu 14% ein Rezidiv, Patienten mit einem T3-Tumor zu 28,6%.

**Tabelle 27: Zusammenhang T-Klassifikation mit Lokalrezidiven beim Glottiskarzinom**

		Lokalrezidive		Gesamtsumme
		nein	ja	
T-Klassifikation	cis	2	1	3
	1a	49	11	60
	1b	12	6	18
	2	31	19	50
	3	5	2	7
	4	2	3	5
Gesamtsumme		101	42	143

**Tabelle 28: Zusammenhang T-Klassifikation mit Regionalrezidiven beim Glottiskarzinom**

		Regionalrezidive		Gesamtsumme
		Nein	ja	
T-Klassifikation	cis	3	0	3
	1a	57	3	60
	1b	16	2	18
	2	43	7	50
	3	5	2	7
	4	5	0	5
Gesamtsumme		129	14	143

Der Zusammenhang mit der N-Klassifikation wird in den Tabellen 29 und 30 dargestellt. Er ist weder für lokale ( $p=0,068$ ) noch für regionale ( $p=0,304$ ) Rezidive signifikant. Rezidive bildeten sich fast ausschließlich bei N0-Karzinomen. Beide Tumore mit N1-Klassifikation entwickelten lokale Rezidive und einer noch zusätzlich ein regionales Rezidiv.

**Tabelle 29: Zusammenhang N-Klassifikation mit Lokalrezidiven beim Glottiskarzinom**

		Lokalrezidive		Gesamtsumme
		nein	ja	
N-Klassifikation	0	96	40	136
	1	0	2	2
	2	4	0	4
	3	1	0	1
Gesamtsumme		101	42	143

**Tabelle 30: Zusammenhang N-Klassifikation mit Regionalrezidiven beim Glottiskarzinom**

		Regionalrezidive		Gesamtsumme
		nein	ja	
N-Klassifikation	0	123	13	136
	1	1	1	2
	2	4	0	4
	3	1	0	1
Gesamtsumme		129	14	143

Das Tumorstadium wirkt nicht signifikant auf die Anzahl der Lokal- ( $p=0,411$ ) oder Regionalrezidive ( $p=0,154$ ) ein. Wie in Tabellen 31 und 32 dargestellt bildeten anteilhaft im Stadium 0 33,3% und im Stadium I 22,4% der Tumore Lokalrezidive, im Stadium II 40,8%, im Stadium III 42,9% und im Stadium IV sind es 37,5%.

Beim Regionalrezidiv sind es 6,6% im Stadium I, 14,3% im Stadium II und 28,6% im Stadium III.

**Tabelle 31: Zusammenhang Tumorstadium mit Lokalrezidiven beim Glottiskarzinom**

		Lokalrezidive		Gesamtsumme
		nein	ja	
Tumorstadium	0	2	1	3
	I	59	17	76
	II	31	18	49
	III	4	3	7
	IV	5	3	8
Gesamtsumme		101	42	143

**Tabelle 32: Zusammenhang Tumorstadium mit Regionalrezidiven beim Glottiskarzinom**

		Regionalrezidive		Gesamtsumme
		nein	ja	
Tumorstadium	0	3	0	3
	I	71	5	76
	II	42	7	49
	III	5	2	7
	IV	8	0	8
Gesamtsumme		129	14	143

Ein signifikanter Einfluss des Gradings auf die Entstehung von Lokal- ( $p=1,000$ ) oder Regionalrezidiven ( $p=0,380$ ) wurde nicht nachgewiesen.

Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem R1-Status und der Ausbildung von Lokalrezidiven beim Glottiskarzinom ( $p=0,026$ ). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen R1-Resektion und der Entstehung von Regionalrezidiven ( $p=0,407$ ) wurde nicht gefunden. Ein Patient mit R1-Resektion erlitt sowohl ein lokales, als auch ein regionales Rezidiv, drei Patienten erlitten ein lokales Rezidiv und ein Patient zwei lokale Rezidive.

Bei Patienten mit einer Infiltration der vorderen Kommissur traten statistisch signifikant häufiger lokale Rezidive auf ( $p=0,018$ ), für regionale Rezidive gilt dieser Zusammenhang nicht.

Insgesamt hatten 20 der 48 betroffenen Patienten ein lokales und fünf ein regionales Rezidiv. Therapeutisch wurden die Lokalrezidive 28-mal operiert, einmal bestrahlt, einmal operiert mit anschließender Radiochemotherapie und elfmal operiert und anschließend bestrahlt. Von einem Patienten fehlen die Angaben. Bei den Regionalrezidiven wurde viermal operiert, einmal chemotherapiert und siebenmal kombiniert operiert und bestrahlt. Ein Patient verstarb

am Rezidiv ohne dass eine Therapie eingeleitet werden konnte. Zu einem Patienten fehlen die Angaben. Insgesamt verstarben an ihrem Tumor zehn Patienten mit lokalem und drei mit regionalem Rezidiv. Tumorumabhängig verstarben sechs Patienten mit Lokalrezidiv und drei mit Regionalrezidiv.

Im Patientenkollektiv des supraglottischen Larynxkarzinoms (n=52) traten zehn lokale Rezidive (19,2%) auf und zehn Regionale (19,2%). Das erste Lokalrezidiv trat nach zwei Monaten auf, das Letzte nach 84 Monaten. Im Durchschnitt waren es 15 Monate bis zum ersten lokalen Rezidiv. Ein Patient erlitt zwei regionale und ein Patient drei regionale Rezidive. Das erste Regionalrezidiv trat nach zwei Monaten auf und das Letzte nach 34 Monaten. Im Durchschnitt dauerte es 18 Monate bis zum Auftreten des ersten Regionalrezidives. Zwei Patienten hatten jeweils ein lokales und ein regionales Rezidiv, und ein Patient hatte zwei regionale und ein lokales Rezidiv ( $p=0,258$ ).

Bei der Betrachtung der T-Klassifikation im Zusammenhang mit der Ausbildung von Rezidiven wurde keine Signifikanz nachgewiesen. In Tabelle 33 wird die T-Klassifikation mit lokalen Rezidiven in Verbindung gebracht ( $p=0,574$ ), in Tabelle 34 mit regionalen Rezidiven ( $p=0,211$ ). Die meisten Lokalrezidive traten bei T2- oder T3-Tumoren auf, die meisten Regionalrezidive bei T1- Tumoren.

**Tabelle 33: Zusammenhang T-Klassifikation und Lokalrezidiven (Supraglottiskarzinom)**

	Lokalrezidive		Gesamtsumme
	nein	ja	
T-Klassifikation 1	13	2	15
2	21	4	25
3	5	3	8
4	3	1	4
Gesamtsumme	42	10	52

**Tabelle 34: Zusammenhang T-Klassifikation und Regionalrezidive (Supraglottiskarzinom)**

	Regionalrezidive		Gesamtsumme
	nein	ja	
T-Klassifikation 1	10	5	15
2	23	2	25
3	6	2	8
4	3	1	4
Gesamtsumme	42	10	52

Der Lymphknotenstatus ist ebenfalls nicht signifikant für Lokal- ( $p=0,634$ ) oder Regionalrezidive ( $p=0,891$ ), siehe Tabellen 35 und 36. Rezidive bildeten sich vor allem bei N0-Klassifikation.

**Tabelle 35: Zusammenhang N-Klassifikation und Lokalrezidive (Supraglottiskarzinom)**

	Lokalrezidive		Gesamtsumme
	nein	ja	
N-Klassifikation 0	29	8	37
1	6	0	6
2	6	2	8
3	1	0	1
Gesamtsumme	42	10	52

**Tabelle 36: Zusammenhang N-Klassifikation und Regionalrezidive (Supraglottiskarzinom)**

	Regionalrezidive		Gesamtsumme
	nein	ja	
N-Klassifikation 0	29	8	37
1	5	1	6
2	7	1	8
3	1	0	1
Gesamtsumme	42	10	52

Das Tumorstadium der Larynxkarzinome bildet keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von Rezidiven, ob lokal ( $p=1,000$ ) oder regional ( $p=0,556$ ) wie in den Tabellen 37 und 38 dargestellt. Im Tumorstadium III und IV bildeten sich 40% der lokalen und 40% der regionalen Rezidive.

**Tabelle 37: Zusammenhang Tumorstadium und Lokalrezidive (Supraglottiskarzinom)**

	Lokalrezidive		Gesamtsumme
	nein	ja	
Tumorstadium I	10	2	12
II	13	4	17
III	9	2	11
IV	10	2	12
Gesamtsumme	42	10	52

**Tabelle 38: Zusammenhang Tumorstadium und Regionalrezidive (Supraglottiskarzinom)**

		Regionalrezidive		Gesamtsumme
		nein	ja	
Tumorstadium	I	8	4	12
	II	15	2	17
	III	9	2	11
	IV	10	2	12
Gesamtsumme		42	10	52

Das Grading zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Ausbildung von Rezidiven, weder lokal ( $p=0,175$ ) noch regional ( $p=0,187$ ). Der R1-resizierte Patient entwickelte kein Rezidiv. Von den neun Patienten mit Infiltration der vorderen Kommissur, bekam einer ein lokales Rezidiv, es wurden keine signifikanten Zusammenhänge hergestellt (lokal/ $p=0,670$ , regional/ $p=0,187$ ).

Therapeutisch wurden die Lokalrezidive beim Supraglottistumor fünfmal operiert, einmal einer Radiochemotherapie zugeführt, und dreimal kombiniert mit Operation und Radiatio behandelt. Von einem Patienten fehlen die Angaben. Die Regionalrezidive wurden sechsmal operativ und dreimal kombiniert mit Operation und Radiatio behandelt. Von einem Patienten fehlen die Daten.

Es verstarben jeweils vier Patienten mit lokalem und regionalem Rezidiv an ihrem Tumor. Ein Patient mit Lokalrezidiv und zwei Patienten mit Regionalrezidiv verstarben tumorunabhängig.

Fernmetastasen traten beim Hypopharynxkarzinom bei elf Patienten auf (20,4%), beim Glottiskarzinom bei fünf Patienten (3,5%) und beim Supraglottistumor bei zwei Patienten (3,8%). Beim Hypopharynxkarzinom handelte es sich dabei dreimal um pulmonale, einmal um hepatogene, jeweils einmal um pleurale und cerebrale und fünfmal um multiple Metastasen. Bei Patienten mit Glottistumor bildeten sich dreimal Fernmetastasen in der Lunge und zweimal multiple Metastasen aus. Patienten mit Supraglottiskarzinom entwickelten einmal pulmonale und einmal multiple Metastasen.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und der Ausbildung von Fernmetastasen konnte beim Hypopharynxkarzinom nicht nachgewiesen werden ( $p=0,624$ ), jedoch entwickelten sich alle Fernmetastasen bei Patienten mit einem primären Stadium III und IV.



Beim glottischen Tumor konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ( $p=1,000$ ), drei Metastasen entwickelten sich bei Patienten im Stadium I und zwei bei Patienten im Stadium II.

Beim supraglottischem Larynxkarzinom war  $p=0,443$ , hier bildeten sich Fernmetastasen bei Patienten im Stadium I einmal und im Stadium III einmal.

Ein Zusammenhang mit der T-Klassifikation konnte ebenfalls nicht gefunden werden, weder für Hypopharynx- ( $p=0,572$ ) noch für Larynx Tumore (glottisch/ $p=1,000$ ; supraglottisch/ $p=0,340$ ).

Die N-Klassifikation zeigte ebenso keinen signifikanten Zusammenhang mit der Entstehung von Fernmetastasen, nicht beim Hypopharynx- ( $p=0,158$ ) und auch nicht beim Larynxkarzinom (glottisch/ $p=1,000$ ; supraglottisch/ $p=1,000$ ).

Patienten mit Hypopharynx- und Glottiskarzinom die bereits ein Rezidiv entwickelt hatten, bekamen statistisch nicht signifikant öfter Fernmetastasen. Die zwei Patienten mit Supraglottistumor welche Fernmetastasen entwickelten hatten beide zuvor regionale Metastasen ( $p=0,034$ ).

#### **5.4.3 PEG und Tracheotomien**

Im Laufe des Beobachtungszeitraumes wurde auch untersucht, ob und wann die Patienten einer PEG bedurften, einen Magenschlauch postoperativ benötigten, oder sich einer Tracheotomie unterziehen mussten.

Aus dem Patientenkollektiv der Hypopharynxkarzinome bekamen 22 Patienten (40,7%) im Laufe der Erkrankung eine PEG verordnet, wobei vier von ihnen diese zur Erstoperation bekamen, und zwölf von ihnen erst im späteren Verlauf auf Grund von aufgetretenen Rezidiven, Zweittumoren oder Fernmetastasen. Bei sechs Patienten ist der Zeitpunkt unklar. Einer Tracheotomie unterzogen sich 16 Patienten (29,6%), vier zur Erstoperation und acht im späteren Verlauf im Zuge einer operativen Versorgung von Rezidiven und Zweitkarzinomen, oder bei zunehmender Aspiration und Dyspnoe. Bei vier Patienten lagen keine Informationen zum Zeitpunkt des Eingriffes vor. 40 Patienten (74,1%) wurden zur Erstoperation anschließend mit einem Magenschlauch versorgt.

Bei den Patienten mit einem glottischen Larynxkarzinom erhielten 17 (11,9%) der Patienten eine PEG und 44 (30,8%) wurden tracheotomiert. Eine PEG bekamen 12 Patienten im späteren Verlauf, bei fünf Patienten fehlen die Angaben. Die Tracheotomie wurde bei fünf Patienten zur Erstoperation durchgeführt, auf Grund der intraoperativ festgestellten ausgedehnten Tumorgröße oder Komplikationen wie Nachblutungen oder Dyspnoe, und bei

33 im weiteren Verlauf, die Indikation war dabei simultan zu der bei Patienten mit Hypopharynxkarzinom, zu sechs Patienten wurden keine Angaben getroffen. Einen Magenschlauch bekamen 15 Patienten (10,5%) bei der Erstoperation.

Patienten mit supraglottischem Tumor bekamen zwölfmal (23,1%) eine PEG, fünfmal zur Erstoperation und sechsmal im Verlauf, bei einem Patienten fehlen die Daten. 16 Patienten wurden tracheotomiert, sechs zur Erstoperation und acht im späteren Verlauf, bei zwei Patienten fehlen die Angaben. Einen Magenschlauch bekamen 29 Patienten (55,8%) verordnet.

#### **5.4.4 Sekundäre Laryngektomien**

Einer sekundären Laryngektomie unterzogen sich sechs Patienten (11,%) mit Hypopharynx-, 29 Patienten (20,3%) mit glottischem und sieben Patienten (13,4%) mit supraglottischem Larynxkarzinom. Von diesen 42 Fällen, waren 41 durch ein Rezidiv bedingt und ein Fall durch eine R1-Resektion.

Die Laryngektomie bei Patienten mit Hypopharynxkarzinom trat nach vier, zweimal nach sieben, nach 12 und 20 Monaten auf. Im Median wurde eine sekundäre Laryngektomie nach sieben Monaten ausgeführt.

Beim Glottiskarzinom war die erste Laryngektomie nach zwei und die letzte nach 163 Monaten. Im Median waren es 14,5 Monate. Dabei wurde bei 25 Patienten mit T1/2-Tumor und bei fünf Patienten mit T3/4-Tumor eine solche Operation nötig. Zwei Patienten hatten eine N1-Klassifikation, der Rest eine N0-Klassifikation.

Bei Patienten mit Supraglottistumor war eine sekundäre Laryngektomie erstmals nach weniger als einem Monat und letztmalig nach 38 Monaten nötig. Im Median waren es acht Monate. Drei Patienten hatten einen T1/2-Tumor und vier einen T3/4-Tumor. Zwei Patienten hatten einen N2-Tumor.

Bei den laryngealen Tumoren wurde eine Laryngektomie bei elf Patienten im Tumorstadium I, bei 16 Patienten im Tumorstadium II, bei vier Patienten im Tumorstadium III und bei sechs Patienten im Tumorstadium IV notwendig. Das heißt 12,5% aller Patienten mit einem Tumor im Stadium I benötigten eine sekundäre Laryngektomie, 24,4% aller Patienten im Stadium II, 22,2% aller Patienten im Stadium III und 30% aller Patienten im Stadium IV.

#### 5.4.5 Neckdissektion

52 Patienten (96,3%) der Patienten mit Hypopharynxkarzinom erhielten zusätzlich zur primären laserchirurgischen Operation eine Neck dissection, die übrigen beiden Patienten wünschten keine entsprechende Operation. Es wurde 34-mal beidseits und 17-mal einseitig operiert. Davon wurden 16 beidseits funktionell, fünf einseitig funktionell, drei beidseits funktionell/radikal und vier beidseitig funktionell/modifiziert radikal, zwei einseitig radikal und fünf einseitig modifiziert radikal durchgeführt. Des Weiteren gab es zehn beidseitig selektive Neck dissections, sowie zwei einseitig selektive, und jeweils einmal beidseits selektiv/modifiziert radikal und selektiv/radikal. Bei drei Patienten wurden keine näheren Angaben getroffen.

Aus dem Patientenkollektiv der Glottistumore erhielten 46 Patienten (32,2%) eine zusätzliche Neck dissection, 33 einseitig und 13 beidseitig. Bei 17 Patienten wurde eine einseitig funktionelle Neck dissection durchgeführt, bei fünf eine beidseitig funktionelle, bei weiteren fünf eine beidseitig selektive, und bei sechs Patienten eine einseitig selektive, sowie bei einem Patienten eine einseitig radikale Neck dissection. Bei zwölf Patienten fehlten nähere Angaben. Hierbei wiesen drei Patienten einen T1a-, ein Patient ein T1b-, 35 Patienten einen T2-, vier Patienten einen T3- und drei Patienten einen T4-Tumor auf.

Patienten mit einem Supraglottistumor erhielten zu 88,5% (n=46) eine Neck dissection, 33-mal beidseitig und 13-mal einseitig. Die restlichen sechs Patienten befanden sich entweder im frühen T1-Stadium oder wünschten keinen entsprechenden Eingriff. 13mal wurden die Patienten mit einer beidseitig funktionellen Neck dissection behandelt, fünfmal einseitig funktionell, elfmal beidseitig selektiv, viermal einseitig selektiv, dreimal beidseitig selektiv/modifiziert radikal und zweimal beidseitig funktionell/modifiziert radikal. Bei acht Patienten fehlen die Daten.

#### 5.4.6 Adjuvante Therapie

Zusätzlich zur operativen Therapie gibt es die Möglichkeit eine Radio-, Chemo- oder Radiochemotherapie (zumeist mit Cisplatin) einzusetzen und so ein besseres Outcome zu erwirken.

Beim Patientenkollektiv mit Hypopharynxkarzinomen erhielten 13 Patienten (24,1%) eine Radiochemotherapie, wobei bei 11 Patienten sowohl lokal als auch regional bestrahlt wurden, 35 Patienten (64,8%) eine alleinige Radiotherapie und drei Patient (5,6%) eine lokale

Bestrahlung. Die übrigen Patienten wurden auf Grund eines N0-Tumors oder der Ablehnung seitens des Patienten keiner adjuvanten Therapie zugeführt.

Beim Patientenstamm der Glottistumore gab es 13 Patienten (9,1%) mit einer Radiotherapie des Primums und der Lymphabflusswege, Einen (0,7%) mit einer Radiochemotherapie und Einen (0,7%) mit lokaler Bestrahlung.

Zwei Patienten mit Nachbestrahlung hatten einen N2- und ein Patient einen N1-Tumor. Ein Patient hatte einen Tumor im T1a-, zwei Patienten im T1b-, sechs Patienten im T2-, vier Patienten im T3- und zwei Patienten im T4-Stadium.

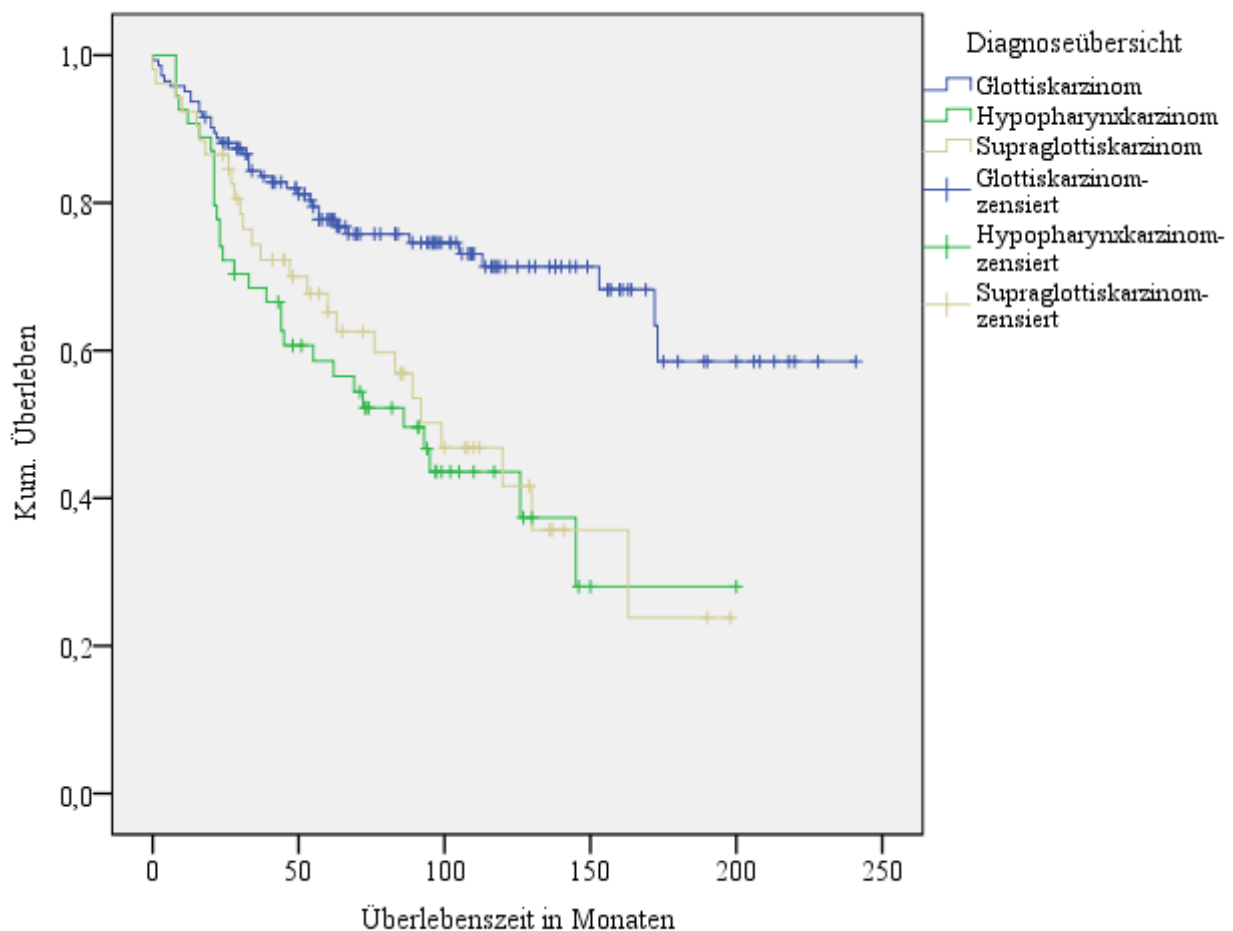
Supraglottistumorpatienten erhielten fünfmal (9,6%) eine Radiochemotherapie, einmal (1,9%) eine Chemotherapie, zwölfmal (23,1%) eine lokale und regionale Bestrahlung und fünfmal (9,6%) eine Radiotherapie des Primums.

## 5.5 Überlebensraten unter dem Einfluss von klinischen und pathohistologischen Faktoren

### Faktoren

Im Folgenden werden die Überlebensraten der drei Tumorentitäten betrachtet. Dabei wird zum einen die Gesamtüberlebensraten (=OS) der Patienten betrachtet, welche unabhängig von der Todesursache ist.

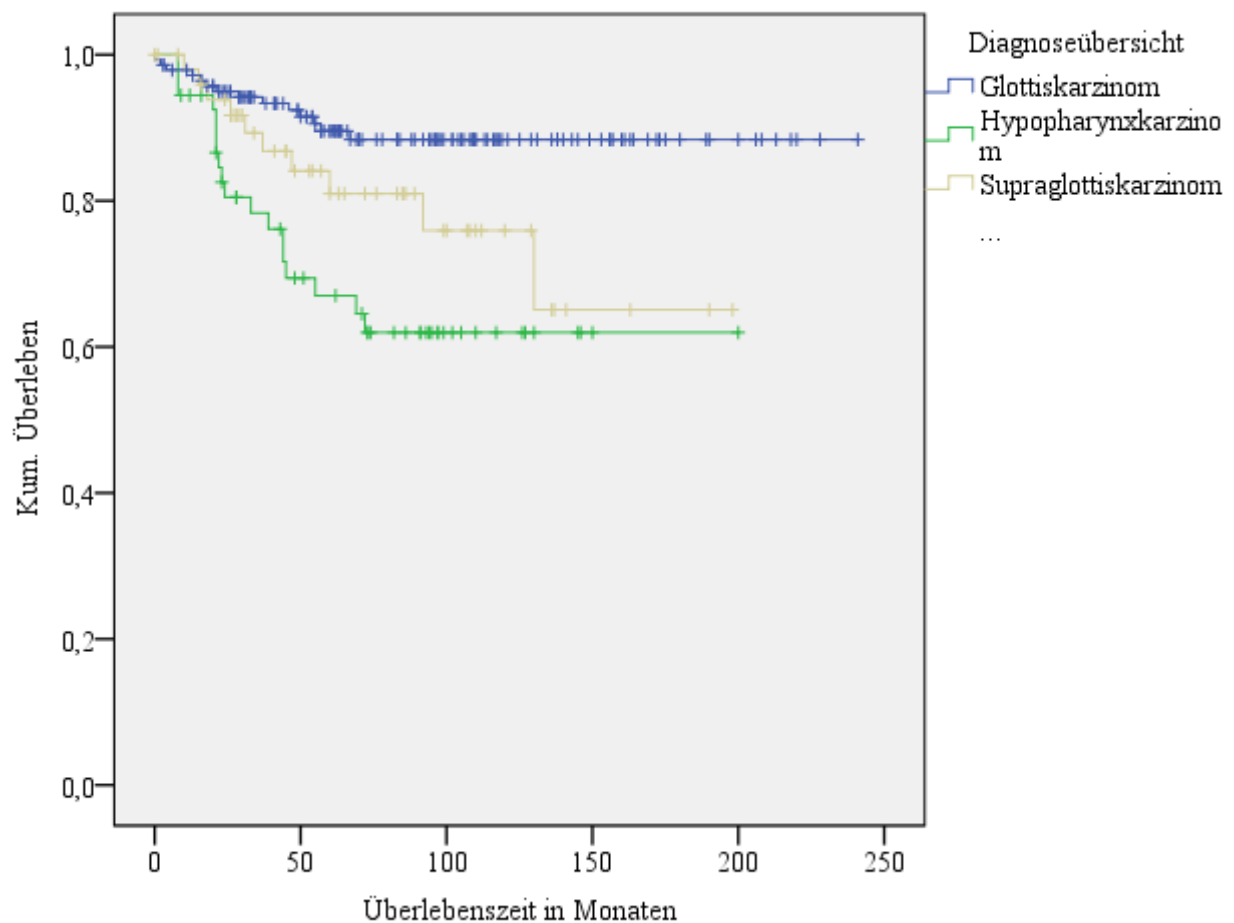
Vergleicht man die einzelnen Tumorentitäten miteinander so ist das Ergebnis stark signifikant ( $p=0,000$ ), wie in Abbildung 1 dargestellt.



**Abbildung 1: Gesamtüberlebensraten abhängig von einzelnen Tumorentitäten**

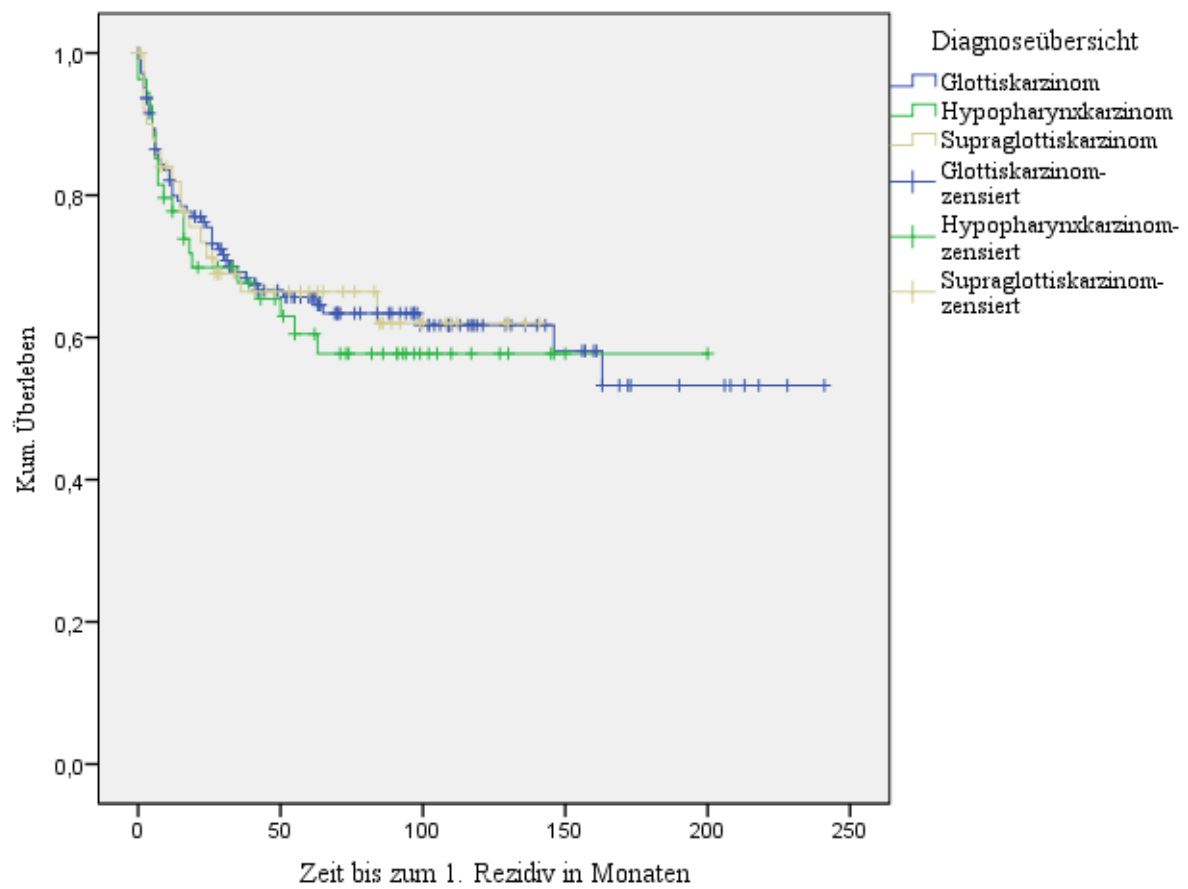
Zum anderen wird das krankheitsspezifische Überleben (=DSS) untersucht, also das Gesamtüberleben im Bezug auf die Todesursache, das heißt ob diese tumorabhängig oder -unabhängig war.

Vergleicht man die drei Tumorentitäten untereinander, so ist das Ergebnis signifikant ( $p=0,000$ ), siehe Abbildung 2.



**Abbildung 2: Tumorspezifisches Überleben abhängig von einzelnen Tumorentitäten**

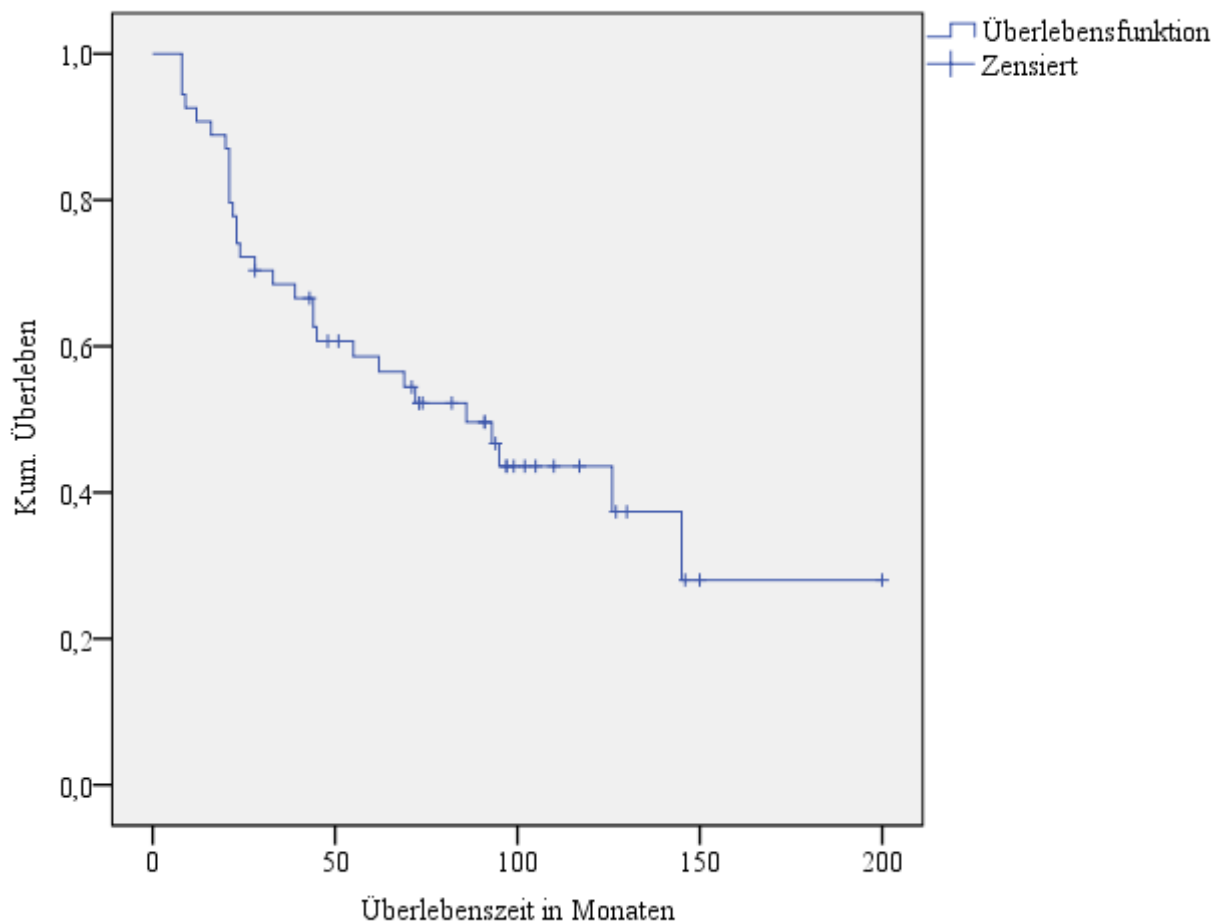
Des Weiteren wird das rezidivfreie Überleben (=DFS) für Hypopharynx- und Larynxkarzinome betrachtet. Als Rezidiv wird in diesem Zusammenhang das Entstehen eines lokalen oder regionalen Rezidives gesehen sowie das Auftreten von Fernmetastasen. Das Auftreten eines solchen Rezidives wird als Ereignis gewertet, somit wird in dieser Betrachtung keine Aussage über den Tod oder das Überleben der Patienten getroffen. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Tumorentitäten, wie in Abbildung 3 dargestellt.



**Abbildung 3: Rezidivfreies Überleben abhängig von einzelnen Tumorentitäten**

### 5.5.1. Überlebensraten Hypopharynxkarzinom

In Abbildung 4 wird die Gesamtüberlebensrate der Patienten mit Hypopharynxkarzinom über den gesamten Beobachtungszeitraum dargestellt. Nach 5 Jahren lag die Überlebensrate bei 58,6%, nach 10 Jahren bei 43,6% und nach 200 Monaten bei 28%. Vom betrachteten Kollektiv verstarben 30 Patienten.

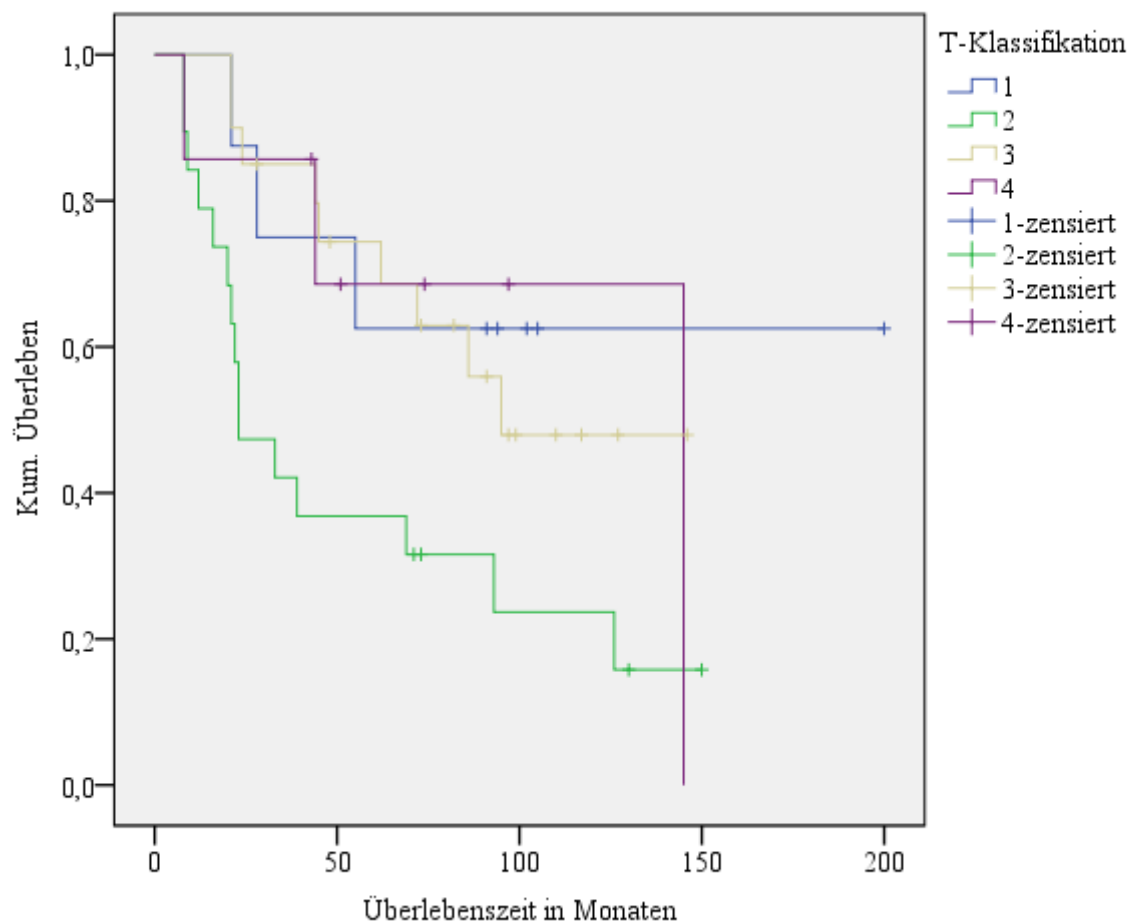


**Abbildung 4: Gesamtüberlebensrate bei Patienten mit Hypopharynxkarzinom**

Im Folgenden werden verschiedene Einflussfaktoren auf die Gesamtüberlebensraten von Hypopharynxtumorpacienten untersucht.

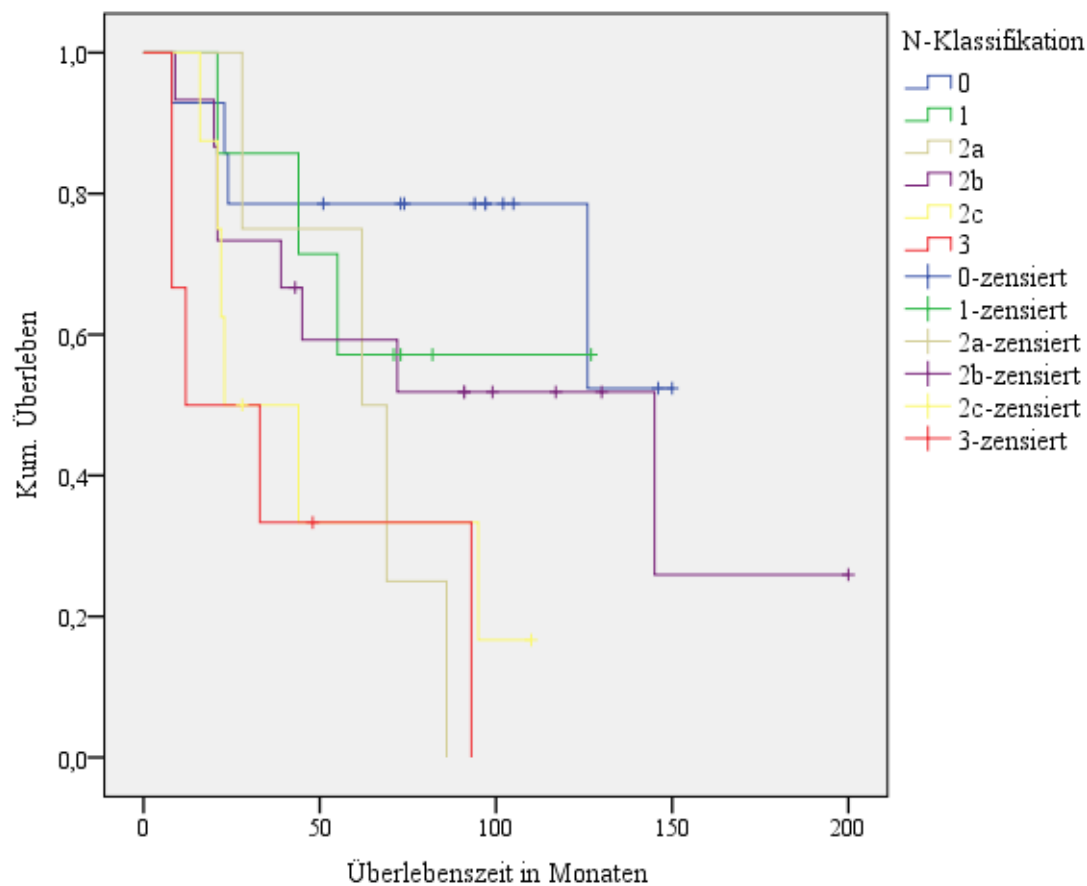
Die Gesamtüberlebensrate der Patienten mit Hypopharynxkarzinom wird durch die T-Klassifikation signifikant beeinflusst ( $p=0,035$ ). Patienten mit T2-Tumoren hatten die schlechtesten Überlebensraten, sie starben früher und häufiger. Am Ende der Nachbeobachtung lagen die Überlebensraten bei T1-Tumoren bei 62,5%, bei T2-Tumoren bei 15,8% (5-Jahre-OS 36,8%, 10-Jahre-OS 23,7%), bei T3-Tumoren bei 47,9% (5-Jahre-OS 74,4%) und bei T4-Tumoren bei 0% (5-Jahre-OS 68,6%), wie in Abbildung 5 dargestellt.





**Abbildung 5: Zusammenhang T-Klassifikation und OS beim Hypopharynxkarzinom**

Die N-Klassifikation hatte ebenfalls einen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben ( $p=0,016$ ). Die Überlebensraten bei N0-Tumoren lagen bei 78,6% nach fünf und zehn Jahren, und bei 52,4% am Ende der Nachbeobachtung, bei N1-Tumoren bei 57,1% nach fünf und zehn Jahren und am Ende der Nachbeobachtung. Bei N2a-Tumoren bei 75% nach fünf Jahren, nach zehn Jahren waren alle vier Patienten verstorben. Bei N2b-Tumoren bei 59,3% nach fünf Jahren, bei 51,9% nach zehn Jahren und bei 25,9% am Ende der Nachbeobachtung. Bei N2c-Tumoren lag sie bei 33,3% nach fünf Jahren und bei 16,7% nach zehn Jahren und am Ende der Nachbeobachtung. Bei N3-Tumoren bei 33,3% nach fünf und bei 0% nach zehn Jahren, siehe Abbildung 6.

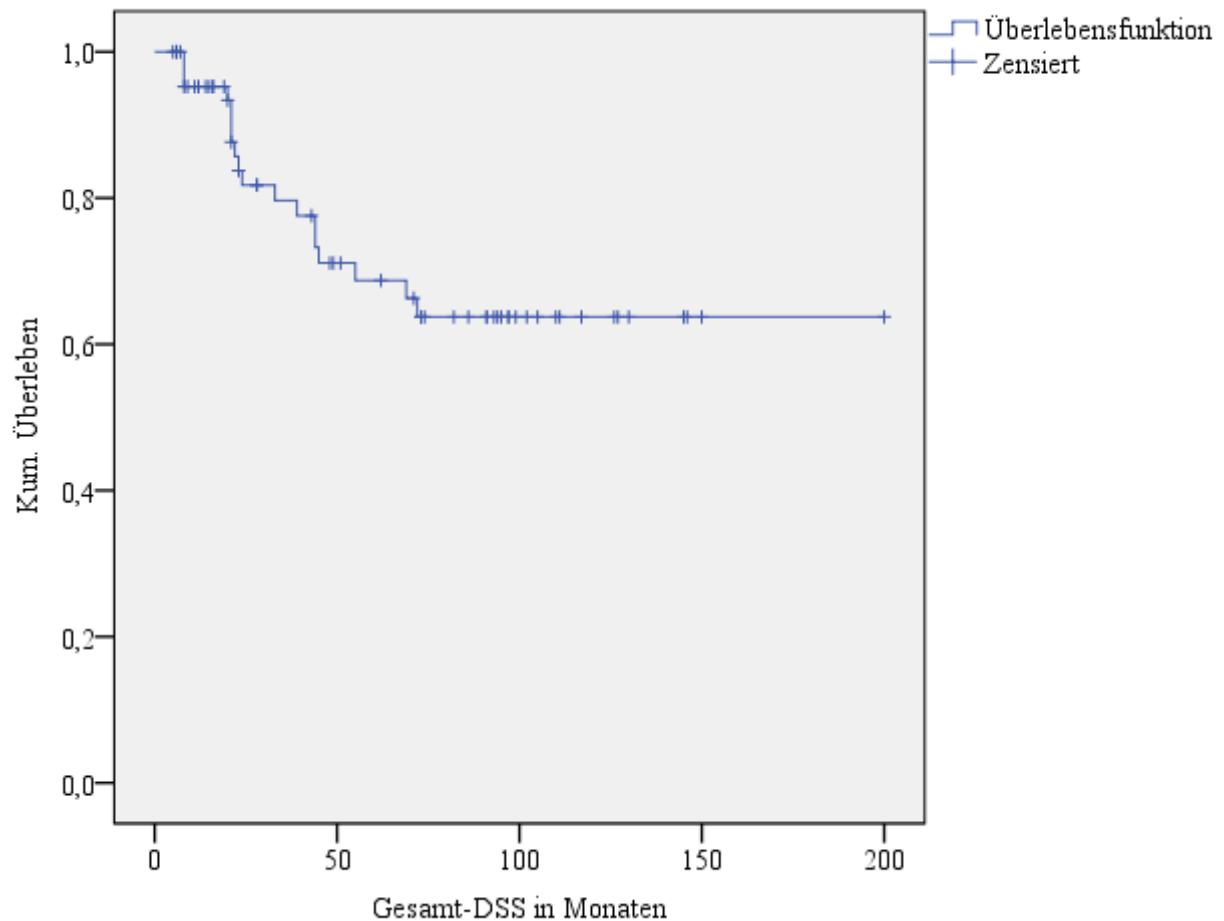


**Abbildung 6: Zusammenhang N-Klassifikation und OS beim Hypopharynxkarzinom**

Das Tumorstadium hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate ( $p=0,089$ ). Im Tumorstadium I verstarb kein Patient, während im Tumorstadium IV die Überlebensrate auf 15% sank (am Ende der Nachbeobachtung), im Tumorstadium II lag sie bei 37,5% und im Tumorstadium III bei 66,7%.

Es gab keinen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit und Patienten ohne adjuvante Therapie ( $p=0,617$ ).

In Abbildung 7 wird das krankheitsspezifische Überleben dargestellt. Beim Patientenkollektiv mit einer malignen Neoplasie des Hypopharynx verstarben 30 Patienten, 18 davon tumorabhängig. Die Überlebensrate liegt bei 62% nach zehn Jahren und am Ende der Nachbeobachtung, und nach fünf Jahren bei 67%.

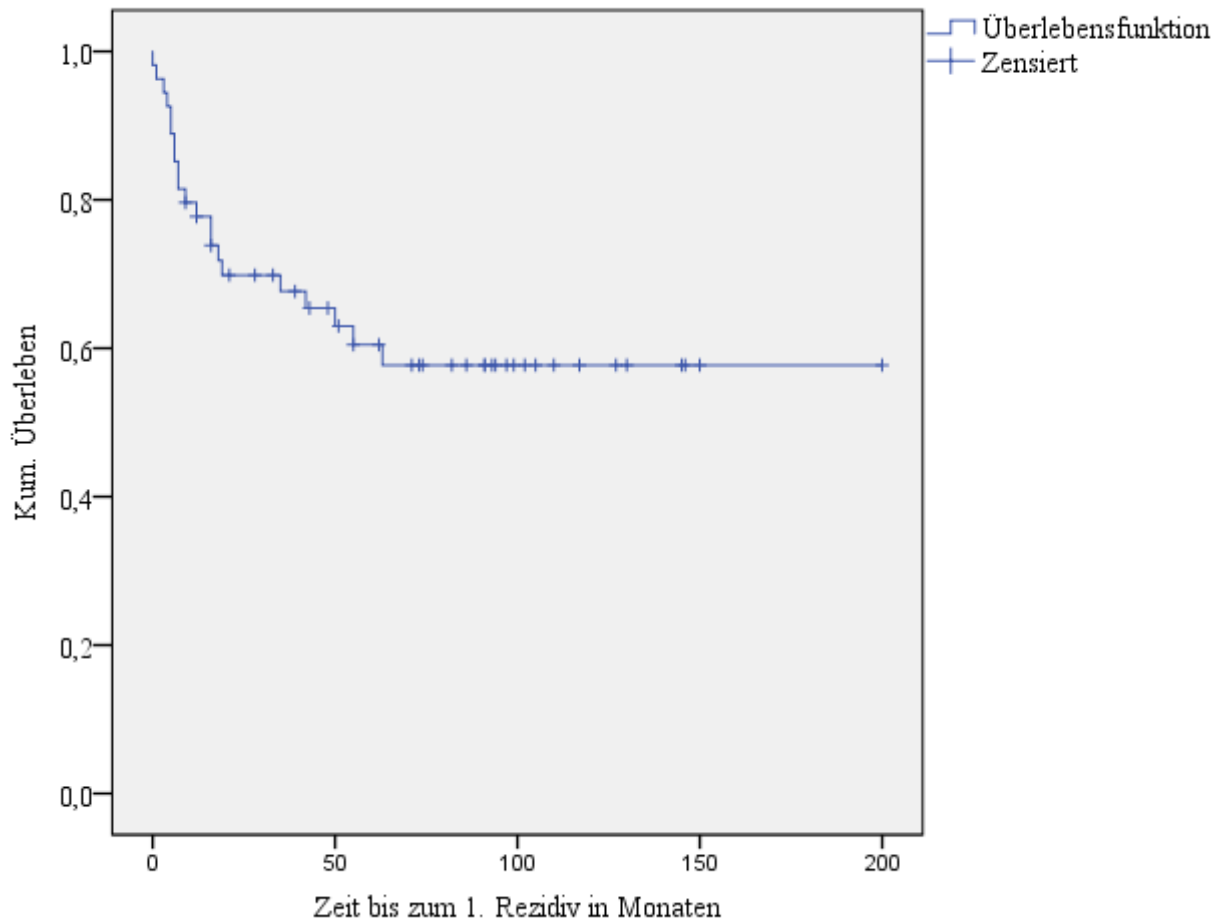


**Abbildung 7: DSS über gesamten Beobachtungszeitraum (Hypopharynxkarzinom)**

Im Folgenden wurde der Einfluss verschiedener Faktoren auf das DSS betrachtet.

Bei Patienten mit Hypopharynxkarzinom konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede für die verschiedenen T- und N-Klassifikationen und Tumorstadien in den Überlebensraten festgestellt werden ( $T/p=0,188$ ;  $N/p=0,437$ ; Tumorstadium/ $p=0,328$ ).

In Abbildung 8 wird das rezidivfreie Überleben dargestellt. Beim Patientenkollektiv der Hypopharynxkarzinome erlitten 21 Patienten (38,9%) ein Rezidiv. Nach fünf Jahren lag das DFS bei 60,5% und am nach 200 Monaten bei 57,5%.



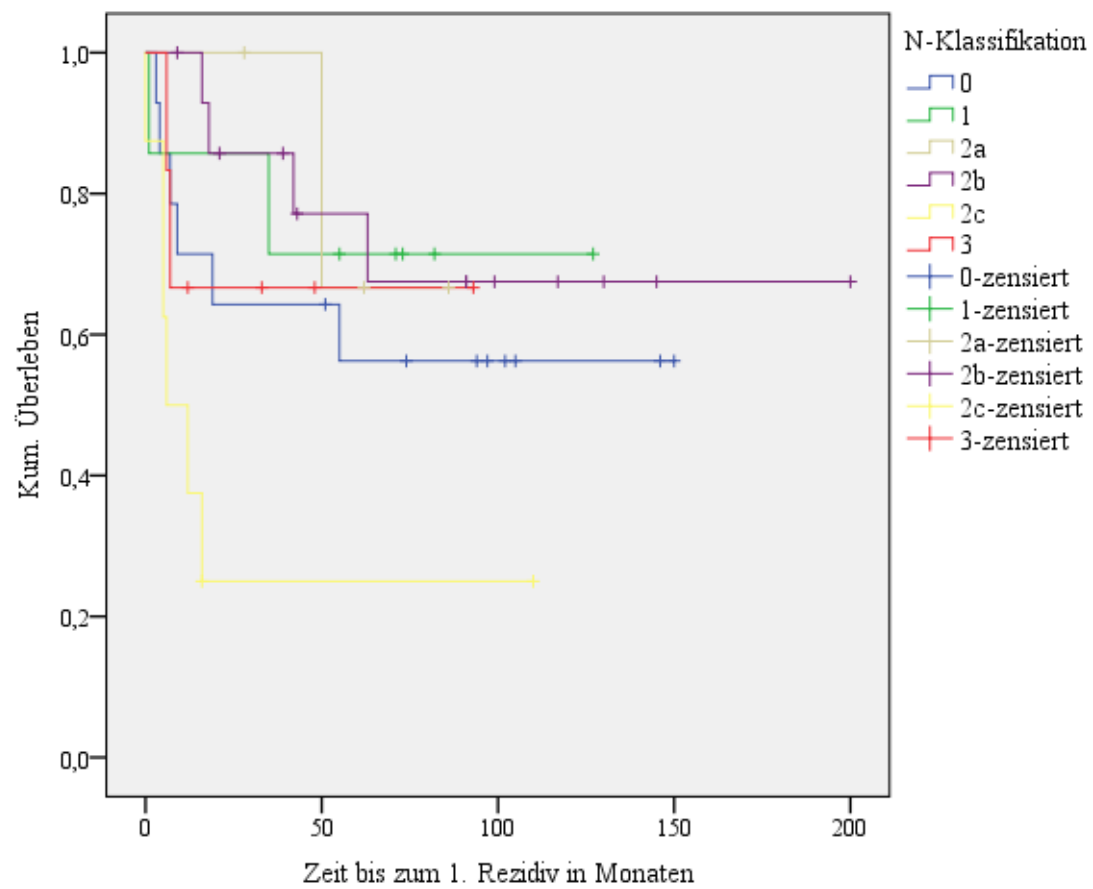
**Abbildung 8: DFS über gesamten Beobachtungszeitraum (Hypopharynxkarzinom)**

Patienten mit Hypopharynxkarzinom, die bereits früher an einem Tumor im aerodigestiven Trakt litten, bekamen statistisch signifikant früher und häufiger Rezidive ( $p=0,000$ ). Von den sieben Patienten mit positiver Anamnese, erkrankten sechs an einem Rezidiv.

In der Cox-Regression ergab sich ein Hazard Ratio von 5,8 (95% KI: 2,174-15,338) mit einem  $p=0,000$  für Patienten mit einem früheren Tumor in der Krankengeschichte.

Die T-Klassifikation wirkt sich nicht signifikant auf die Ausbildung eines Rezidives aus ( $p=0,192$ ). Ebenso wenig der Tumorstatus ( $p=0,156$ ). Von den vier Patienten mit R1-Resektion erlitten zwei ein Rezidiv ( $p=0,902$ ).

Der primäre Lymphknotenstatus wirkte sich signifikant auf die DFS aus, so erlitten Patienten mit einem primären N2cTumor signifikant häufiger ein Rezidiv ( $p=0,032$ ), siehe Abbildung 9.

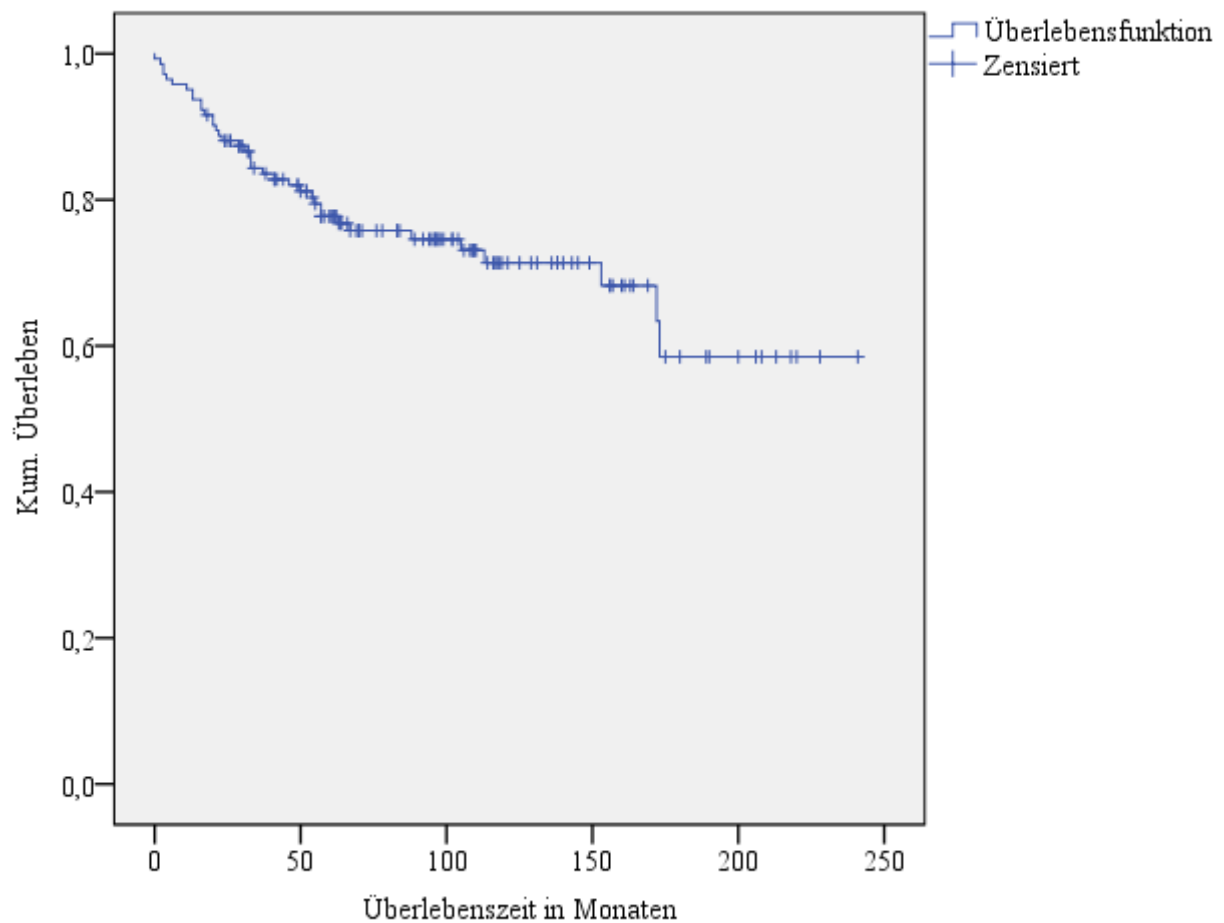


**Abbildung 9: Zusammenhang N-Klassifikation mit DFS beim Hypopharynxkarzinom**

### 5.5.2. Überlebensraten Glottiskarzinom

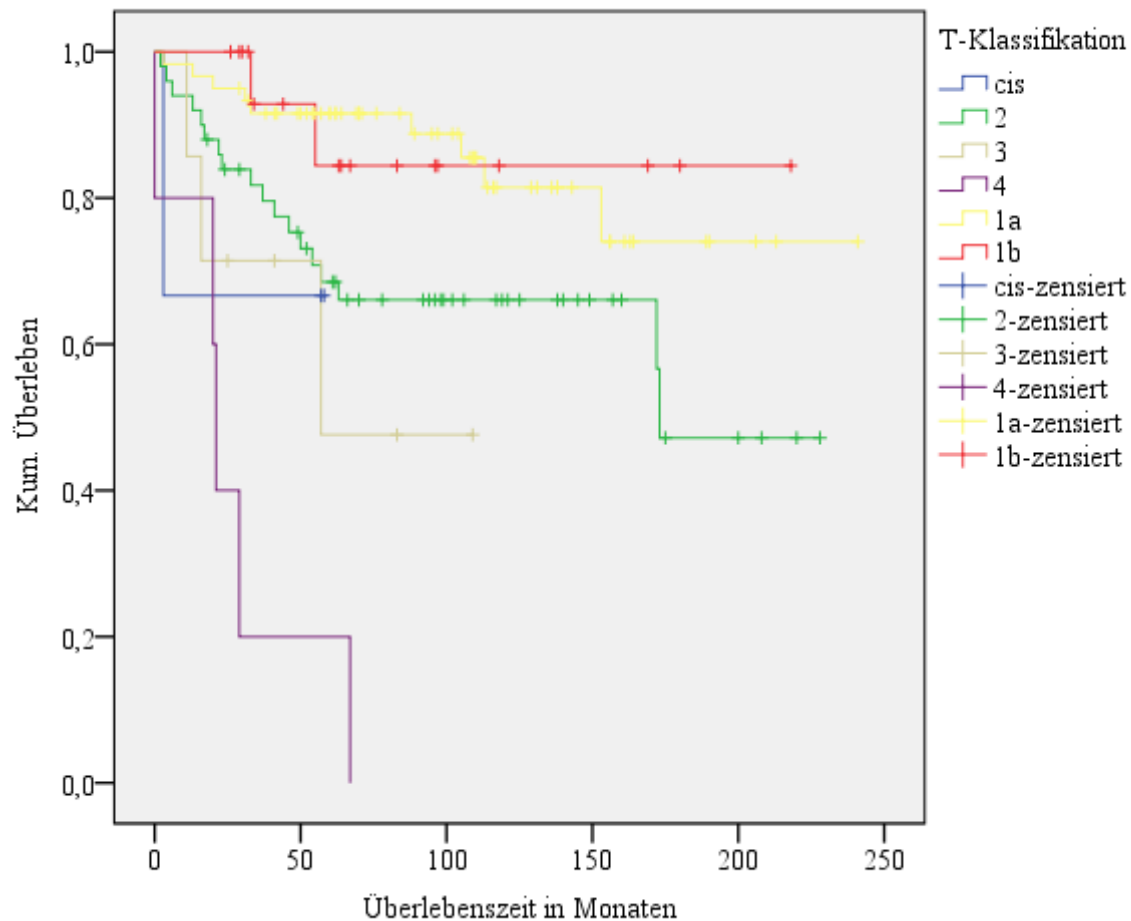
In der Abbildung 10 wird das Gesamtüberleben über den gesamten Beobachtungszeitraum für das glottische Larynxkarzinom dargestellt. Der Tod trat hier insgesamt 38-mal ein.

Die Überlebensrate war nach 5 Jahren bei 77,7%, nach 10 Jahren bei 71,4% und nach 241 Monaten bei 58,5%.



**Abbildung 10: Gesamtüberlebensrate von Patienten mit Glottiskarzinom**

Beim glottischen Larynxtumor zeige die T-Klassifikation einen signifikanter Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate der Patienten ( $p=0,000$ ), siehe Abbildung 11. So sind die 5-Jahres-Überlebensraten für die jeweiligen T-Klassifikationen bei T1a bei 91,6%, bei T1b bei 84,4%, bei T2 bei 68,5%, bei T3 bei 47,6% und bei T4 bei 20%.

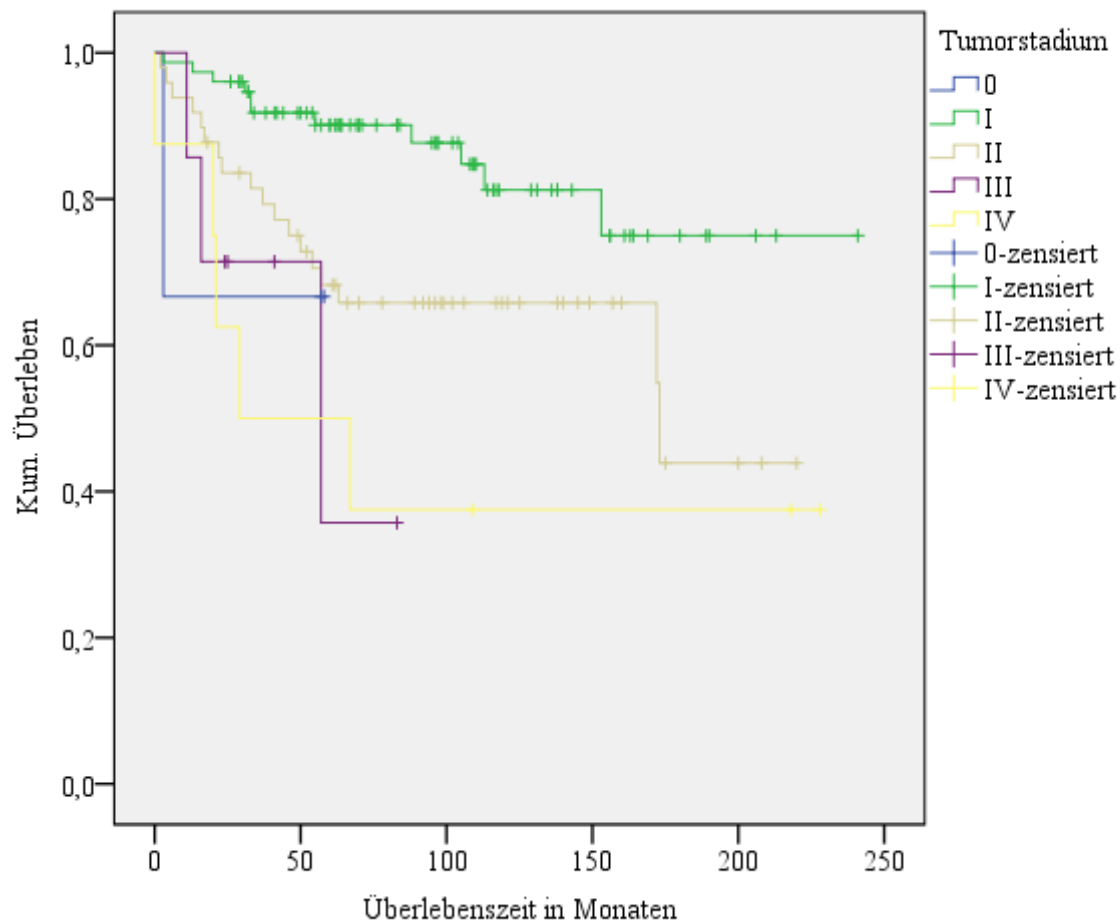


**Abbildung 11: Zusammenhang T-Klassifikation und OS beim Glottiskarzinom**

Ein Zusammenhang von N-Klassifikation und Gesamtüberleben ist beim Glottistumor nicht signifikant gegeben ( $p=0,324$ ). Es verstarben nur jeweils ein Patient im N1 und N2-Stadium.

Das Tumorstadium zeigt einen signifikanten Einfluss ( $p=0,004$ ), so leben Patienten in frühen Stadien deutlich länger und mehr, als in fortgeschrittenen Stadien, siehe Abbildung 12.

Das 5-Jahre-OS lag im Stadium 0 bei 66,7%, im Stadium I bei 90,1%, im Stadium II bei 68,2%, im Stadium III bei 35,7% und im Stadium IV bei 50%. Das 10-Jahre-OS lag im Stadium I bei 81,2%, im Stadium II bei 65,8%, im Stadium III bei 35,7% und im Stadium IV bei 37,5%.



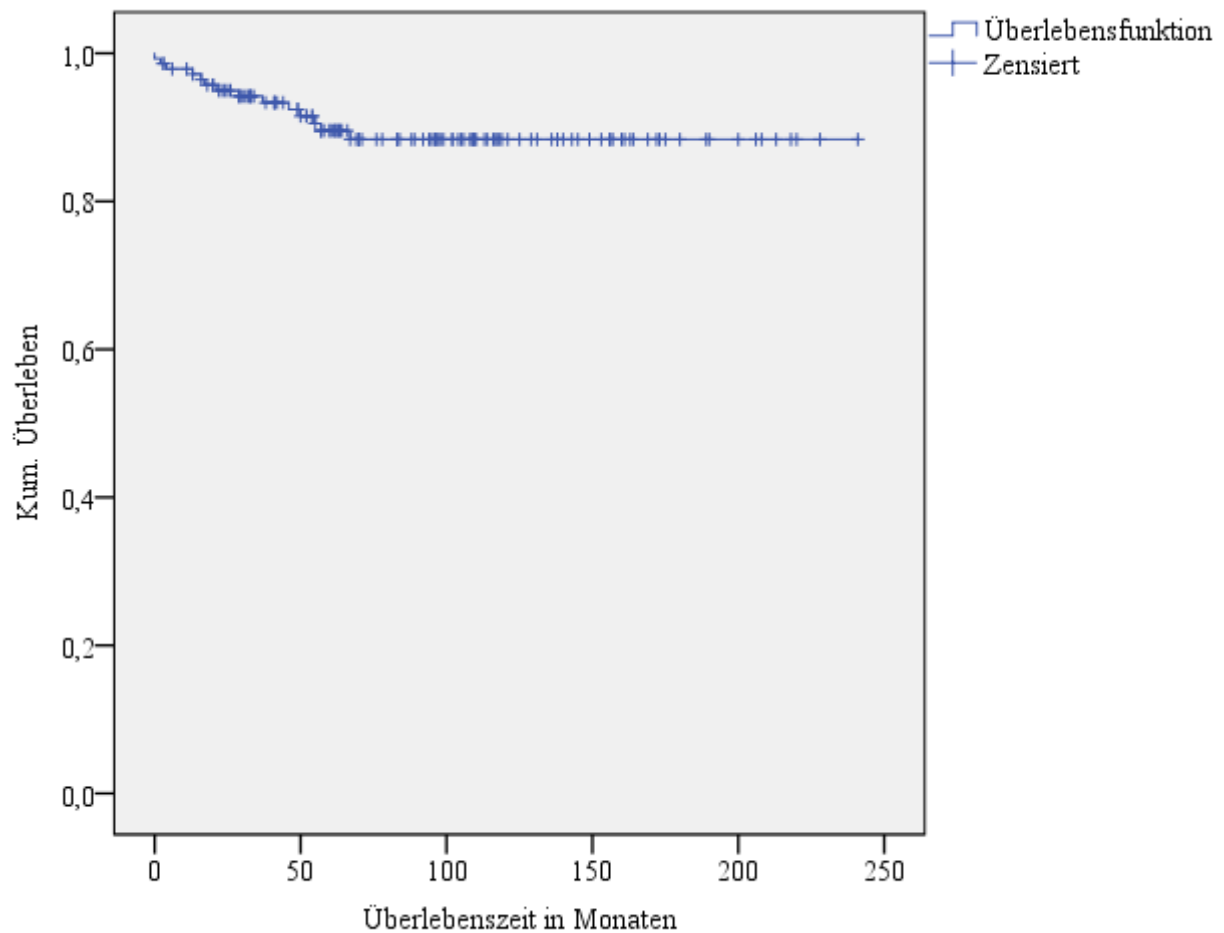
**Abbildung 12: Zusammenhang Tumorstadium und OS beim Glottiskarzinom**

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten mit oder ohne adjuvante Therapie erfasst ( $p=0,144$ ).

Die vordere Kommissur war bei 48 Patienten infiltriert. 13 von diesen Patienten verstarben, wobei sich die Überlebensraten nicht signifikant von den Patienten ohne Infiltration unterschied ( $p=0,988$ ).

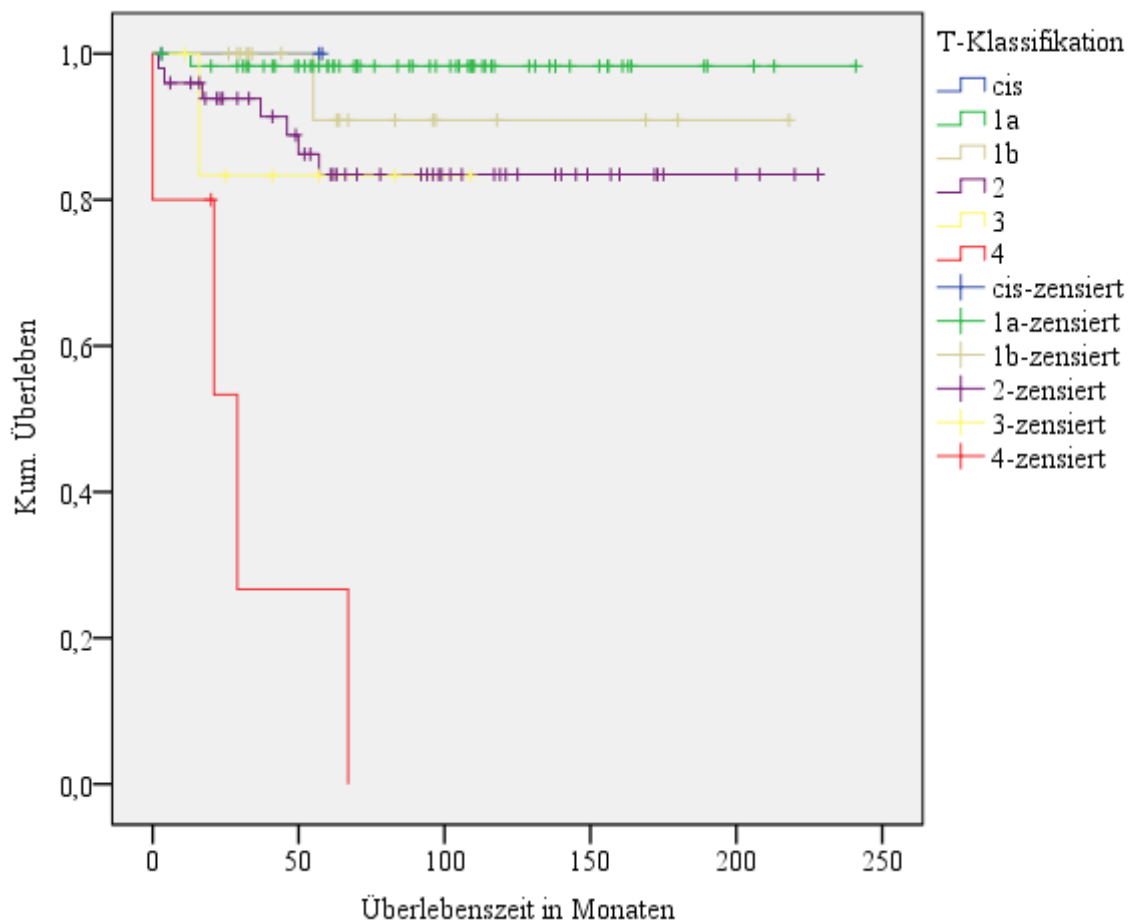


In Abbildung 13 wird das krankheitsspezifische Überleben beim Glottiskarzinom dargestellt. Patienten mit einem Glottistumor hatten ein DSS von 89,5% nach fünf Jahren und am Ende der Nachbeobachtung (200 Monate) lag die Überlebensrate bei 88,4%. Es verstarben 14 Patienten tumorabhängig.



**Abbildung 13: DSS über gesamten Beobachtungszeitraum (Glottiskarzinom)**

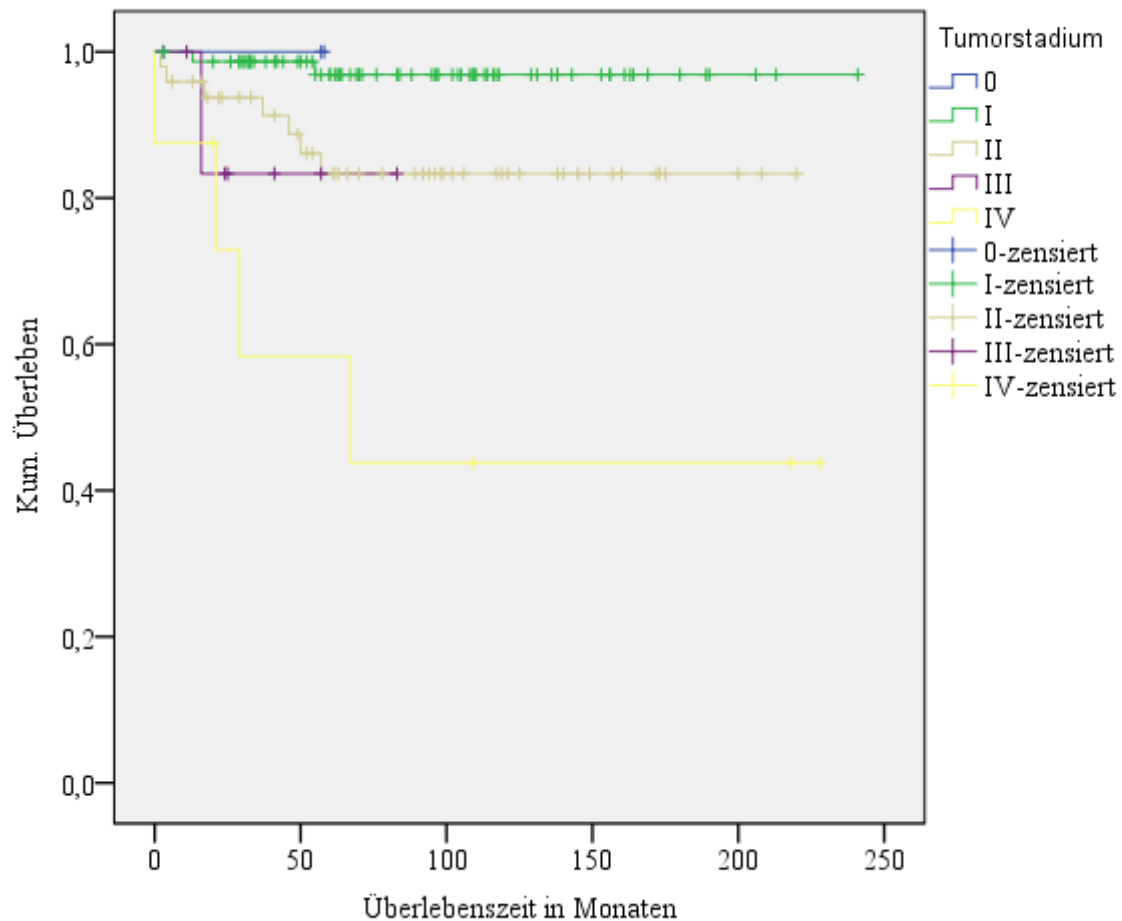
Beim Kollektiv mit Glottistumoren hatte die primäre T-Klassifikation einen statistisch sehr signifikanten Effekt auf das DSS ( $p=0,000$ ). Patienten mit Tis-Tumor überlebten zu 100%, Patienten mit T1a-Tumor hatten ein 5-Jahre-DSS von 98,3%, mit T1b-Tumor von 90,9%, mit T2-Tumor von 83,5%, mit T3-Tumor von 83,3% und mit T4-Tumor von 26,7%, wie in Abbildung 14 dargestellt.



**Abbildung 14: Zusammenhang T-Klassifikation und DSS beim Glottiskarzinom**

Es starben nur jeweils ein Patient mit N1- und N2-Klassifikation, so dass auf eine statistische Auswertung hier verzichtet wurde.

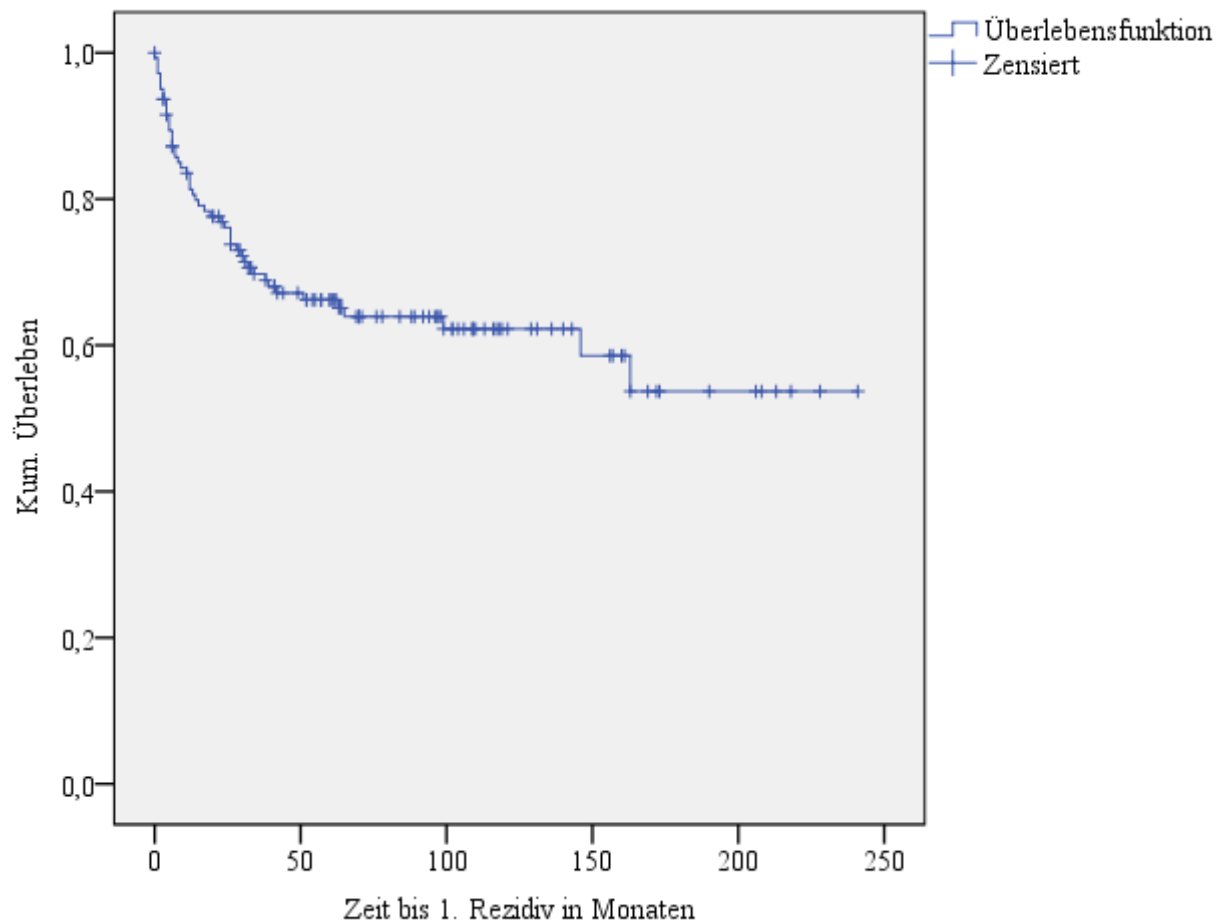
Das Tumorstadium bildet einen signifikanten Faktor ( $p=0,000$ ) und zeigt ein zur T-Klassifikation komplementäres Bild (Abbildung 15), mit DSS von 100% im Stadium 0, 96,9% im Stadium I, 83,3% im Stadium II und III, und 58,3% im Stadium IV nach fünf Jahren.



**Abbildung 15: Zusammenhang Tumorstadium und DSS beim Glottiskarzinom**

Von den 48 Patienten mit Infiltration der vorderen Kommissur verstarben sechs an ihrem Tumor. Im Vergleich zu den Überlebensraten der anderen Patienten ohne Kommissurinfiltration ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,440$ ).

Im Folgenden wird das rezidivfreie Überleben untersucht. Im Patientenkollektiv der Glottistumore erlitten 50 Patienten (35%) ein Rezidiv. Das DFS war nach fünf Jahren bei 66,2%, nach zehn Jahren bei 62,2% und nach 241 Monaten bei 53,7%, siehe Abbildung 16.

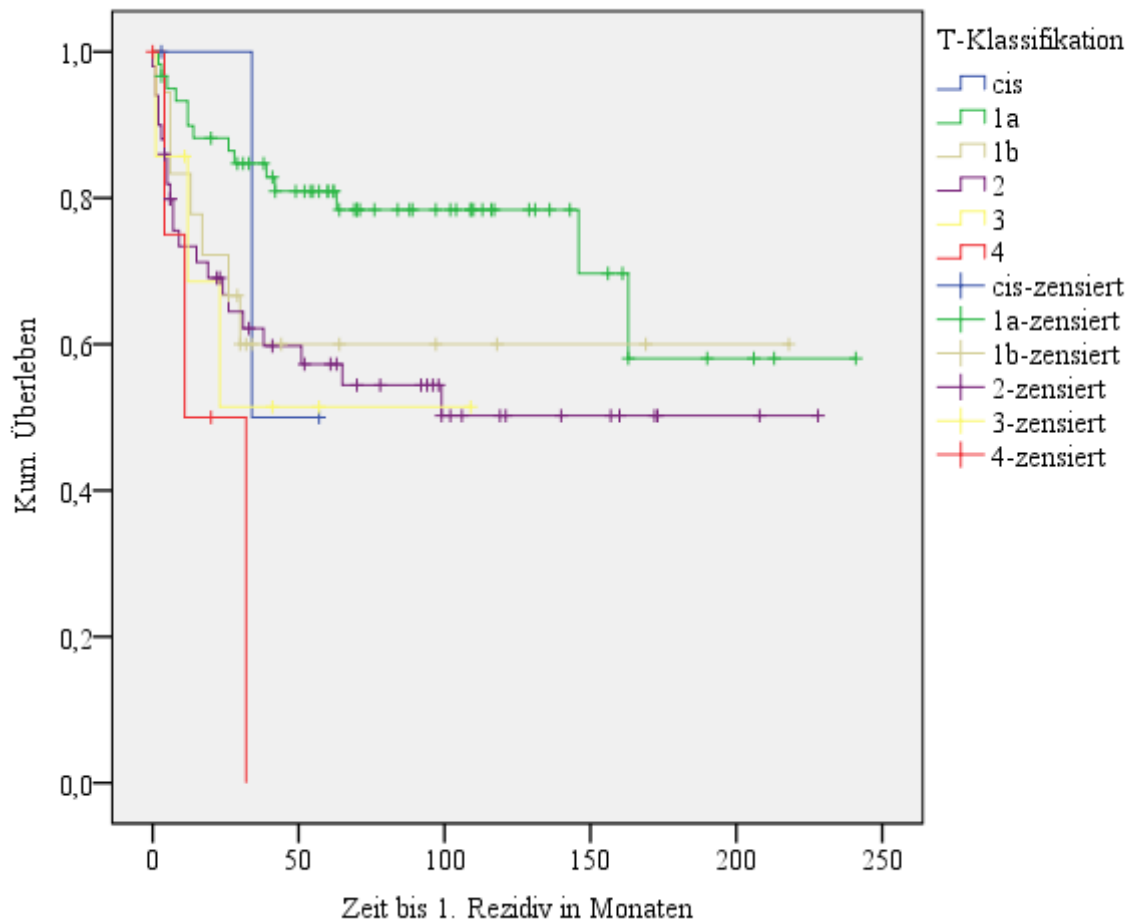


**Abbildung 16: DFS bei Patienten mit Glottiskarzinom**

Glottistumorpatienten mit einem Tumor im aerodigestiven Trakt in der Anamnese erkrankten nicht signifikant häufiger an einem Rezidiv ( $p=0,911$ ).

Die T-Klassifikation wirkt sich signifikant auf das Entstehen von Rezidiven aus ( $p=0,025$ ).

Das 5-Jahres-DFS liegt bei T1a-Tumoren bei 80,9%, bei T1b-Tumoren bei 60%, bei T2-Tumoren bei 57,3%, bei T3-Tumoren bei 51,4% und bei T4-Tumoren bei 0%, wie in Abbildung 17 dargestellt.



**Abbildung 17: Zusammenhang T-Klassifikation mit DFS beim Glottiskarzinom**

Von den 50 Rezidiven ereigneten sich 48 bei N0-Tumoren, und zwei bei N1-Tumoren.

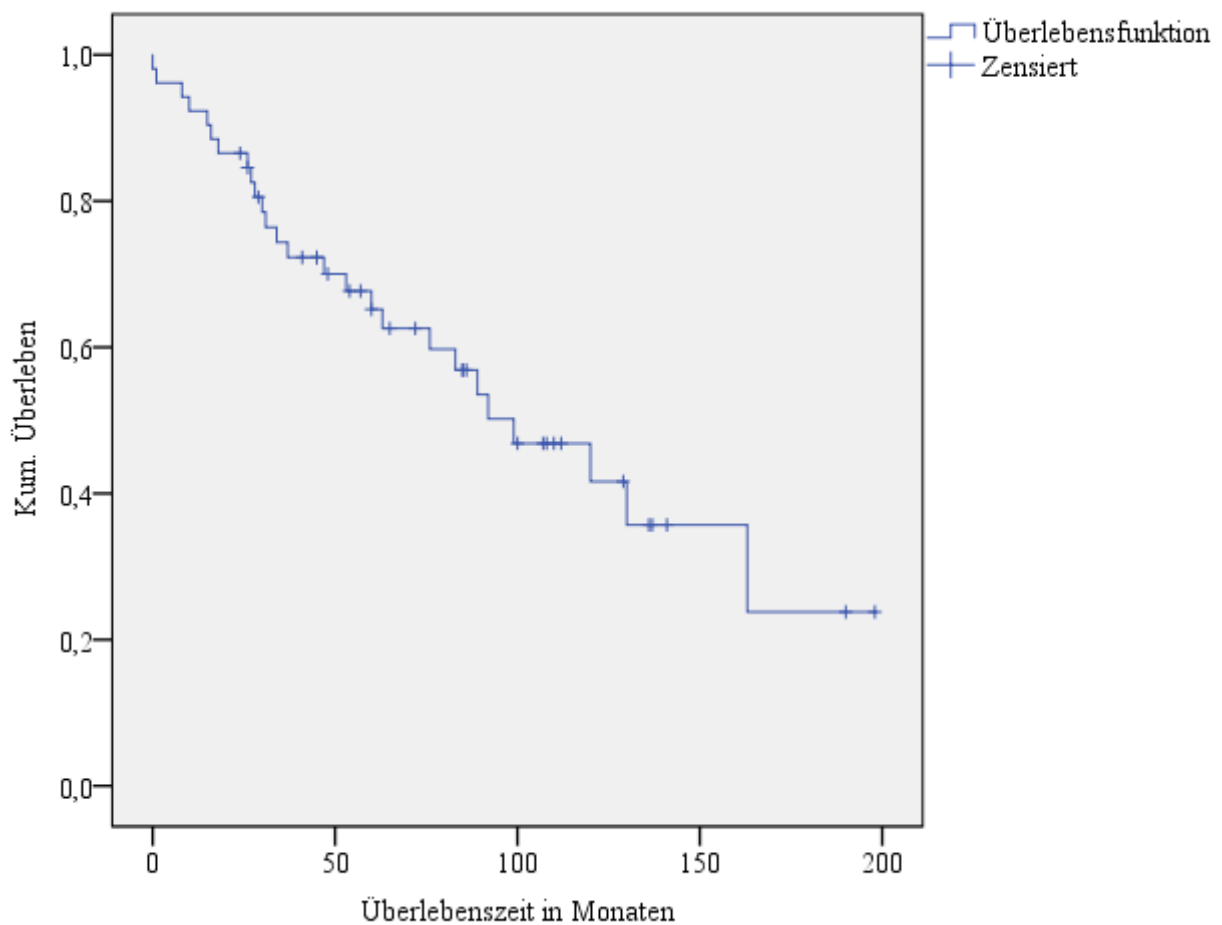
Die Tumorstadien hatten keinen signifikanten Einfluss auf das DFS ( $p=0,080$ ).

Betrachtet man die Patienten deren vordere Kommissur vom Tumor infiltriert wurde ( $n=48$ ) und vergleicht sie mit den Patienten ohne Beteiligung, so ist der Unterschied im Bezug auf das DFS signifikant ( $p=0,010$ ). 23 der Patienten mit Beteiligung der vorderen Kommissur erlitten ein Rezidiv. Das 5-Jahre-DFS lag bei kommissurfreien Patienten bei 74,8% und bei infiltrierten bei 50,1%. Nach zehn Jahren waren sie bei 71,1% und 45,9%. Mit der Cox-Regression analysiert ergibt sich ein Hazard Ratio von 2,066 (95% KI: 1,177-3,626) bei  $p=0,011$ .

Von den fünf Patienten mit R1-Resektion erlitten vier ein Rezidiv ( $p=0,016$ ). In der Cox-Regression ergab sich ein 3,928fach erhöhtes Risiko (95% KI: 1,174-9,268) bei  $p=0,024$ .

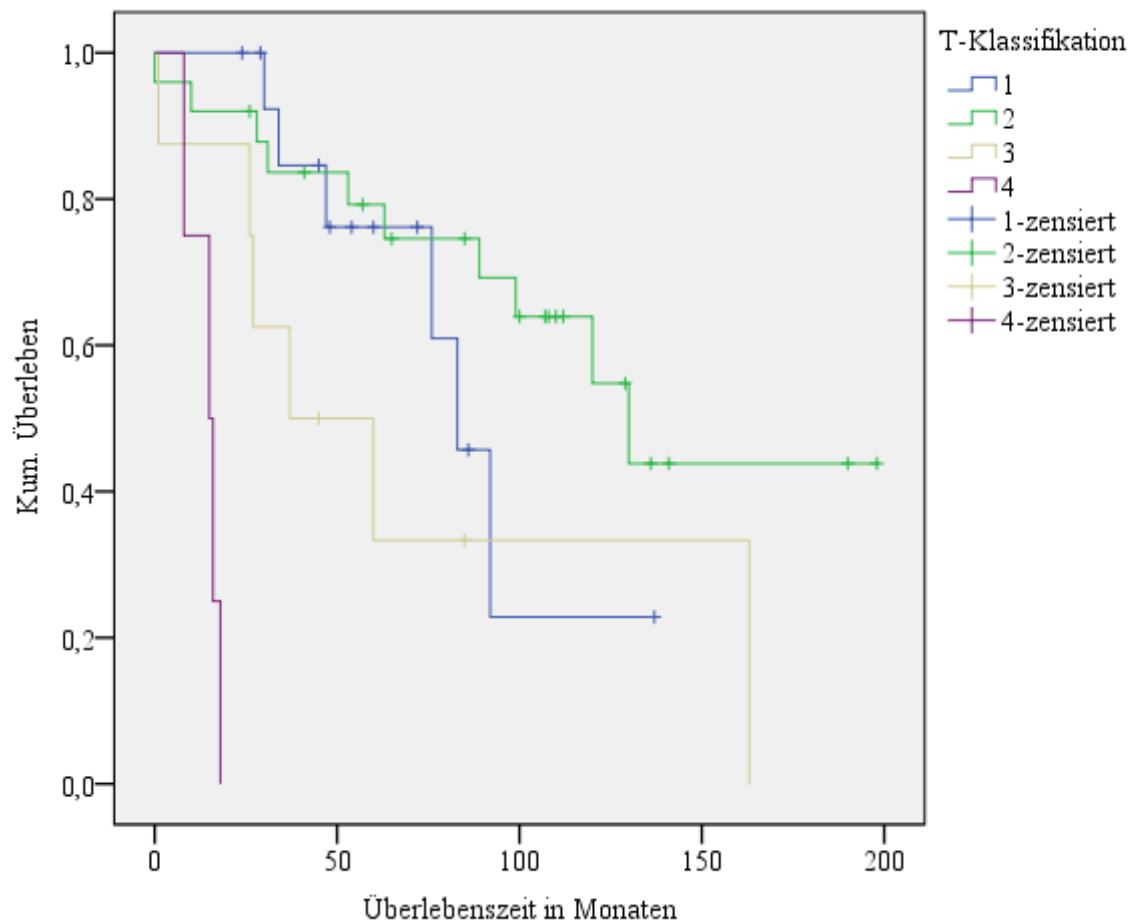
### 5.5.3. Überlebensraten Supraglottiskarzinom

Das Gesamtüberleben wird in Abbildung 18 dargestellt. Beim Patientenkollektiv der Supraglottistumore verstarben 26 Patienten. Nach 5 Jahren lag die Gesamtüberlebensrate bei 65,2%, nach 10 Jahren bei 41,6% und nach 198 Monaten bei 23,8%.



**Abbildung 18: Gesamtüberlebensrate bei Patienten mit Supraglottistumor**

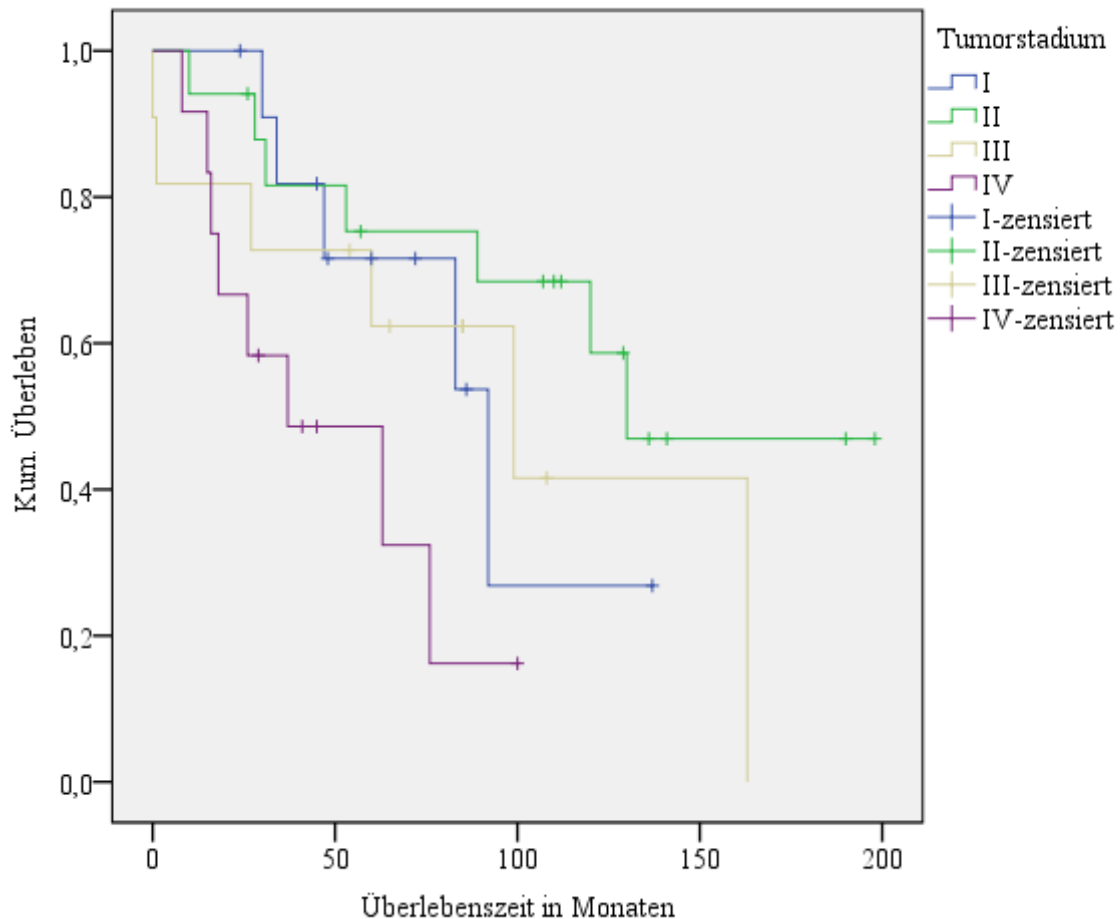
Im Patientenstamm der Supraglottistumore nahm die primäre T-Klassifikation einen statistisch hoch signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben ( $p=0,000$ ). So lebten Patienten mit T2-Tumor am längsten, gefolgt von Patienten mit T1-Tumor, T3-Tumor und letztlich T4-Tumor. Die Überlebensraten sind nach fünf Jahren (zehn Jahren) beim T1-Kollektiv bei 76,2% (22,8%), beim T2-Kollektiv bei 79,2% (54,8%), beim T3-Kollektiv bei 33,3% (33,3%) und beim T4-Kollektiv bei 0%, siehe Abbildung 19.



**Abbildung 19: Zusammenhang T-Klassifikation und OS (Supraglottiskarzinom)**

Der primäre Lymphknotenstatus hat keinen signifikanten Einfluss ( $p=0,259$ ).

Die einzelnen Tumorstadien wirken sich signifikant auf das Gesamtüberleben aus ( $p=0,037$ ). Patienten im Tumorstadium II überlebten am längsten und am häufigsten (5-Jahre-OS 75,3%), gefolgt von Patienten im Stadium I (71,6%) und III (62,3%) und letztlich Stadium IV (48,6%), siehe Abbildung 20.



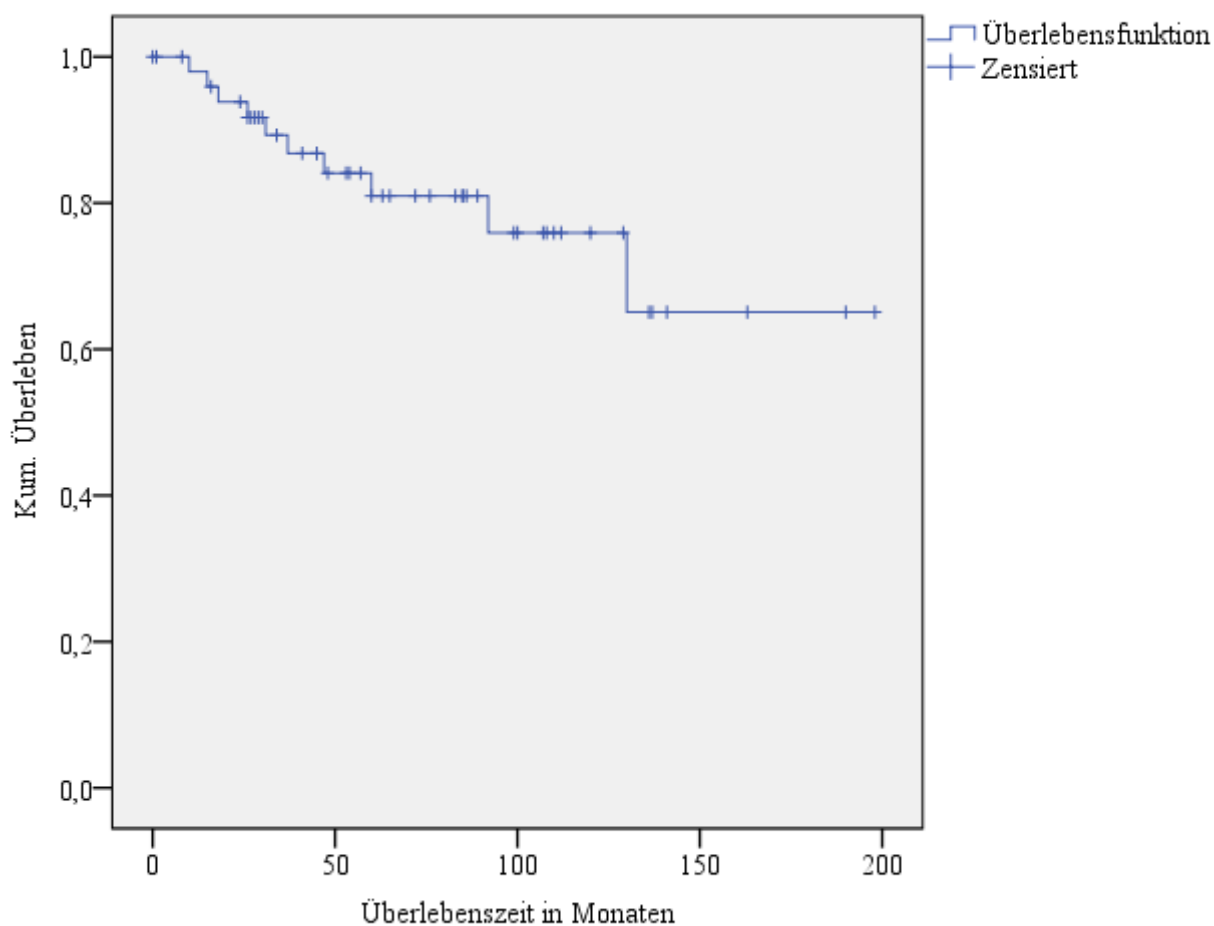
**Abbildung 20: Zusammenhang Tumorstadium und Gesamtüberleben (Supraglottiskarzinom)**

Die Entscheidung zur adjuvanten Therapie hatte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p=0,102$ ).

Die vordere Kommissur war bei neun Patienten mitbetroffen, vier von ihnen verstarben. Die Überlebensraten unterschieden sich nicht signifikant von den Patienten ohne Kommissurbeteiligung ( $p=0,990$ ).

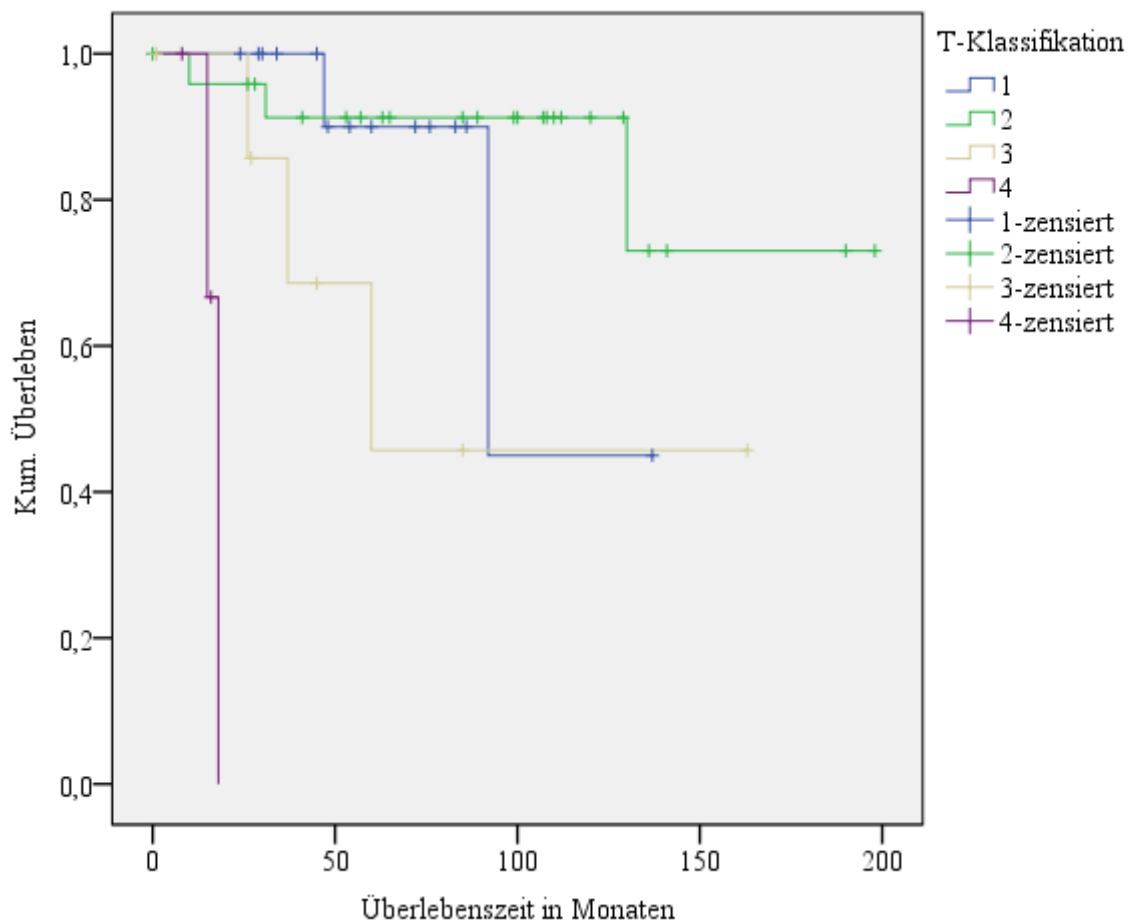


Im Folgenden wird das krankheitsspezifische Überleben dargestellt. Im Patientenkollektiv der Supraglottistumor verstarben 10 Patienten tumorabhängig. Nach fünf Jahren lag die krankheitsspezifische Überlebensrate bei 81%, nach zehn Jahren bei 75,9% und nach 198 Monaten bei 65,1%, siehe Abbildung 21.



**Abbildung 21: DSS über gesamten Beobachtungszeitraum (Supraglottiskarzinom)**

Patienten mit einem Supraglottistumor zeigten je nach primärer T-Klassifikation ein signifikant unterschiedliches DSS ( $p=0,000$ ). Nach fünf Jahren lag es bei T1-Tumoren bei 90%, bei T2-Tumoren bei 91,3%, bei T3-Tumoren bei 45,7% und bei T4-Tumoren bei 0%. So verstarben Patienten mit T2-Tumoren signifikant seltener und weniger, als Patienten mit T3- oder T4-Tumoren, wie in Abbildung 22 dargestellt.

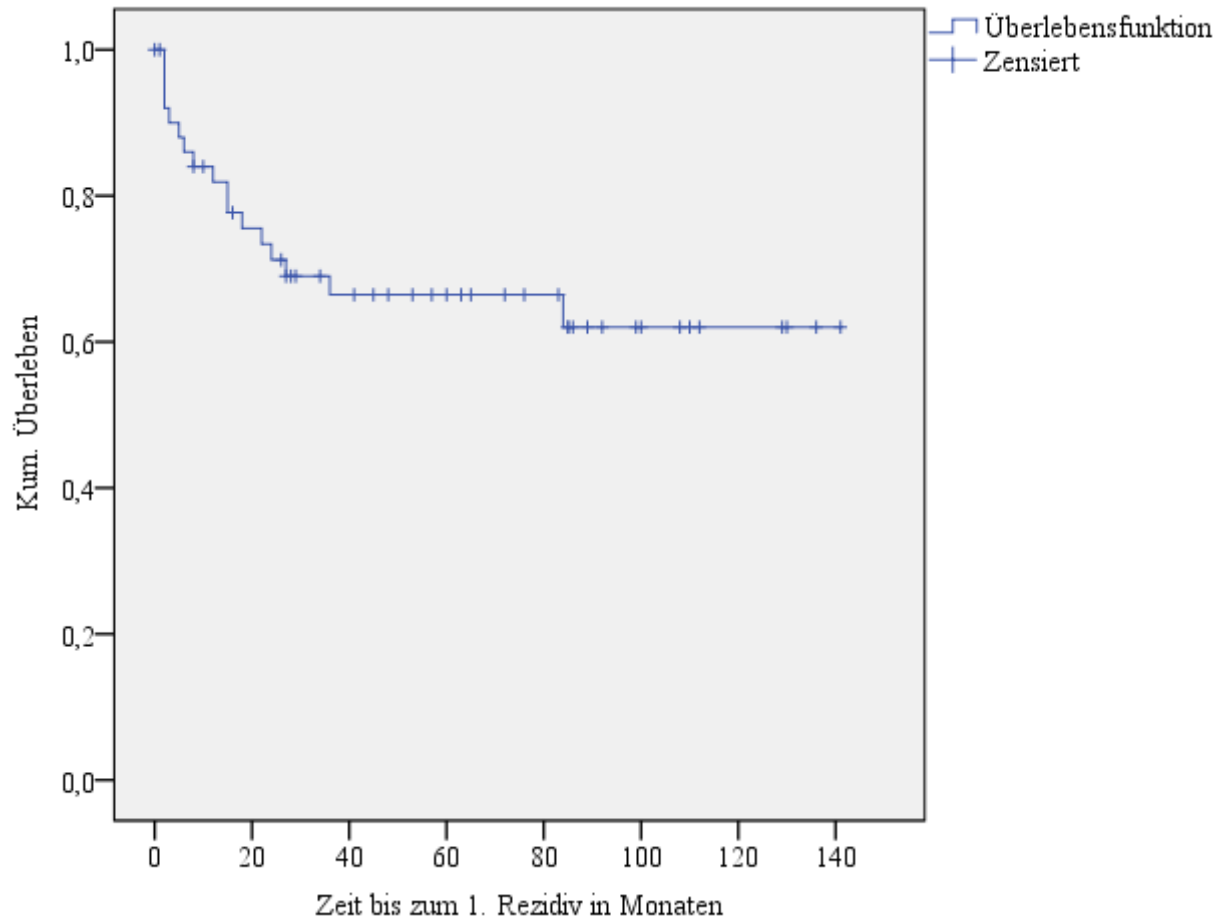


**Abbildung 22: Zusammenhang T-Klassifikation mit DSS beim Supraglottiskarzinom**

Der Lymphknotenstatus wirkt sich nicht signifikant auf das DSS aus ( $p=0,156$ ). Die einzelnen Tumorstadien ebenfalls nicht ( $p=0,118$ ).

Zwei der neun Patienten mit Beteiligung der vorderen Kommissur verstarben tumorabhängig, das Ergebnis war nicht signifikant ( $p=0,731$ ).

Das rezidivfreie Überleben wird in Abbildung 23 dargestellt. 17 Patienten mit supraglottischem Tumor erlitten ein Rezidiv. Das DFS betrug nach fünf Jahren 66,4% und nach zehn Jahren 62%.



**Abbildung 23: DFS bei Patienten mit Supraglottiskarzinom**

Beim Patientenkollektiv der Supraglottiskarzinome hatten vier Patienten anamnestisch einen Tumor im aerodigestiven Trakt. Keiner dieser Patienten erlitt ein Rezidiv.

Die T-Klassifikation nahm keinen signifikanten Einfluss auf das DFS ( $p=0,189$ ). Ebenso wenig die primäre N-Klassifikation ( $p=0,786$ ) oder die Tumorstadien ( $p=0,986$ ).

Von den neun Patienten mit Kommissurinfiltration erlitt nur einer ein Rezidiv ( $p=0,209$ ).

## 6. Diskussion

### 6.1 Patientendaten

Die klinisch retrospektive Untersuchung betrachtete Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Hypopharynx oder Larynx, welche kurativ an der HNO-Universitätsklinik Jena mit endoskopischer CO<sub>2</sub>-laserchirurgischer Therapie behandelt wurden. Beim betrachteten Patientenkollektiv handelte es sich um 249 Patienten, wobei 195 von ihnen einen Larynx- und 54 einen Hypopharynxtumor aufwiesen.

Bei den 54 Patienten mit Hypopharynxkarzinom handelte es sich um 48 Männer und sechs Frauen, was einem Verhältnis von 8:1 gleichkommt. Somit entspricht es dem allgemein vorherrschenden Geschlechterverhältnis von 4-10:1 (Kaanders et al. 2006b). Der Altersdurchschnitt lag bei Frauen bei 59,5 Jahren und bei Männern bei 56 Jahren. Dieser Altersdurchschnitt stimmt mit dem allgemeinen Altersdurchschnitt von 50-60 Jahren überein (Kaanders et al. 2006b).

Bei den 195 Larynxkarzinom-Patienten handelte es sich um 182 Männer und 13 Frauen, in einem Verhältnis von 14:1, welches somit von dem in der Literatur genannten Verhältnis von 5-10:1 abweicht (Kaanders et al. 2006a, Ferlay et al. 2010, Krams 2010). Im Durchschnitt erkrankten Frauen mit 56 und Männer mit 62 Jahren, was in den generellen Altersdurchschnitt von 50-70 Jahren passt (Kaanders et al. 2006a, Krams 2010).

Im Folgenden wurden beide Geschlechter zu einem Kollektiv zusammengefasst, da es sich bei den Frauen nur um eine geringe Fallzahl handelt.

Im betrachteten Patientenkollektiv der Larynxkarzinome lag in 63,3% der Fälle ein glottisches und in 26,7% ein supraglottisches Karzinom vor, was sich mit den gängigen Daten aus der Literatur deckt, wo es zu einer Verteilung von 25-30% supraglottisch, 60-70% glottischen und 5-10% subglottischen Tumoren kommt (Reiß 2009, Buchta et al. 2013). Letztere kamen im untersuchten Kollektiv nicht vor. Die Supraglottistumore entsprangen zu 62,3% der Epiglottis, zu 26,4% dem Taschenband und zu 9,4% der aryepiglottischen Falte. In der Literatur spricht man von etwa 45-55% Ursprung in der Epiglottis, 12-33% dem Taschenband und zu 8-21% in der aryepiglottischen Falte (Günter Klöppel 2009).

Im Folgenden werden beide Tumorentitäten getrennt voneinander betrachtet.

Beim Patientenkollektiv des Hypopharynxkarzinoms lag bei 50% der Patienten ein T3 oder T4-Tumor vor. Die Patienten wurden als laserchirurgisch resektabel eingeschätzt, so dass Patienten mit Infiltration der Kehlkopfknorpel oder inoperablen Lymphknotenmetastasen herausfielen. Da es sich bei diesem Kollektiv um ein bereits selektiertes Patientengut handelt,

Patienten, welche mit Laserchirurgie behandelt wurden, kann man diese Werte nur schlecht mit der allgemein häufigen zur Erstdiagnostik vorhandenen T-Klassifikation vergleichen. So haben 70-84% der Patienten bereits eine T3- oder T4-Klassifikation erreicht (Genden und Varvares 2011).

Beim glottischen Larynxkarzinom fanden sich 8,4% der Patienten mit einem T3- oder T4-Tumor vor. Beim supraglottischen Karzinom gab es 23,1% mit einem T3/4-Tumor. Patienten mit supraglottischen und hypopharyngealen Karzinomen zeigen beide fortgeschrittenere Tumore, als Patienten mit glottischen Karzinomen. Begründet ist das durch die meist spät auftretenden Symptome, was zu einer erst späteren Diagnosestellung führt (Glunz et al. 2011, Spiewok 2005).

Eine lymphogene Metastasierung beim Hypopharynxkarzinom lag bei 74,1% (n=40) der Patienten vor, die Hälfte davon mit einem N2-Tumor, wobei 7,4% eine N2a-, 27,8% eine N2b- und 14,8% eine N2c-Klassifikation vorwiesen.

Beim Patientenkollektiv der Glottiskarzinome lag der positive Lymphknotenbefall zur Erstdiagnose bei 4,9% der Patienten vor und beim supraglottischen Karzinom bei 28,7%.

Die Diskrepanz der Anzahl der befallenen Lymphknoten zwischen den drei Tumoren liegt zum einen an einem späteren Diagnosezeitpunkt der Karzinome, und zum anderen an ihrer Anatomie. Supraglottis und Hypopharynx besitzen beide ein ausgeprägtes lymphales Netzwerk, welches eine frühe Metastasierung begünstigt. Supraglottiskarzinome sind zu 30-45% von regionalen Metastasen zur Erstdiagnose betroffen, glottische Tumore nur äußerst selten, auf Grund des gering ausgeprägten Lymphkapillarnetzwerkes der Glottis (Zimmermann und Tumorzentrum 2003, Ganz und Jahnke 1996, Cohnen 2012, Riede et al. 2009). Andere Quellen sprechen von einer primären Metastasierungswahrscheinlichkeit von 55% beim Supraglottistumor (Harrison et al. 2009). Hypopharynxkarzinome haben zu etwa 50-75% positiven Lymphknotenmetastasen zur Erstdiagnose (Genden und Varvares 2011, Reiß 2009, Prokop und Engelke 2007).

Patienten mit Hypopharynxkarzinom stellten sich zu 96,4% mit klinischen Symptomen vor, Patienten mit Glottiskarzinom wiesen zu 90,9% Symptome auf, und 86,8% der Patienten mit Supraglottistumor stellten sich mit Symptomen dem HNO-Arzt vor. Alle anderen Patienten wurden im Rahmen anderer Untersuchungen erfasst.

20 Patienten mit Hypopharynxkarzinom stellten sich innerhalb des ersten Monats nach Auftreten der Beschwerden vor, 19 innerhalb von drei Monaten und vier innerhalb eines

halben Jahres. Acht Patienten stellten sich erst weit nach sechs Monaten vor. Vorherrschend waren Schmerzen (bei 31,8% der Patienten) und Schluckbeschwerden (bei 29,5% der Patienten). Über Schmerzen klagten 53% der Patienten mit Hypopharynxkarzinom in der von Koivunen et al. ausgeführten Studie und 43% der Patienten stellten sich erst nach über zwei Monaten vor (Koivunen et al. 2001). Laranne et al. fanden bei 88% ihrer Patienten Dysphagie, verbunden mit anderen Beschwerden, wie Schmerzen oder Dyspnoe vor. Bis zur endgültigen Diagnosestellung vergingen im Durchschnitt 4,8 Monate (Laranne et al. 2005).

Patienten mit Glottiskarzinom stellten sich 14mal innerhalb eines Monats vor, 54 Patienten innerhalb eines viertel Jahres, 28 Patienten innerhalb eines halben Jahres und 25 Patienten nach über sechs Monaten. Die überwiegende Mehrheit der Patienten klagte über Heiserkeit (79,3%). Jørgensen et al. wiesen bei 97,2% ihrer Glottiskarzinompatienten Heiserkeit nach (Jørgensen et al. 2002).

Zwölf Patienten mit Supraglottiskarzinom stellten sich innerhalb von vier Wochen vor, 14 innerhalb von drei Monaten, acht nach sechs Monaten und sechs Patienten nach über einem halben Jahr. Hauptsymptome waren hier Heiserkeit (34,2%) und Schluckbeschwerden (22,4%). Jørgensen et al. fanden als Hauptsymptome ebenfalls Heiserkeit bei 50,7% der Patienten und Schmerzen bei 29% der Patienten (Jørgensen et al. 2002). Im Rahmen einer an der HNO-Universitätsklinik Jean durchgeführten Studie zeigte sich, dass Patienten mit Larynxkarzinom mit dem typischen Symptom der Heiserkeit doppelt so lange wie Patienten mit anderen Hals-Kopf-Tumoren warten, um sich beim Arzt vorzustellen (Koscielny et al. 1999).

## **6.2 Pathohistologische Einflussfaktoren**

Es wurde kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad der Karzinome und der primären N-Klassifikation der Tumore gefunden werden. So hatten Patienten mit einem schlechter differenzierten Tumor also nicht signifikant häufiger lymphogene Metastasen zur Erstdiagnose.

Die Rezidivrate der einzelnen Karzinome wurde in dieser Arbeit nicht signifikant von ihrem Differenzierungsgrad beeinflusst. Iovănescu et al. fanden einen solchen Zusammenhang bei Patienten mit Larynxkarzinom (Iovănescu et al. 2013) Spector et al. konnten keinen Einfluss des Differenzierungsgrades auf die Rezidivrate bei Hypopharynx- oder Larynxkarzinomen erkennen (Spector et al. 2001). Auch Vlachtsis et al. fanden in ihrer Studie keinen solchen Zusammenhang (Vlachtsis et al. 2005).

Das angestrebte Ziel jeder Operation war der R0-Status. Eine R1-Resektion lag bei vier Patienten mit Hypopharynx-, bei fünf Patienten mit glottischen und bei einem Patienten mit supraglottischen Larynxkarzinom vor, sie alle erhielten eine Nachbestrahlung. Von diesen Patienten erlitten zwei mit einem Hypopharynxkarzinom ein Rezidiv und vier Patienten mit Glottiskarzinom. Es traten bei hypopharyngealen und supraglottischen Karzinomen nicht statistisch signifikant mehr Rezidive bei Patienten mit R1-Resektion auf, jedoch war die hier untersuchte Fallzahl auch sehr gering. Beim Glottiskarzinom traten signifikant mehr lokale Rezidive bei Patienten mit R1-Resektion auf, welcher sich auch auf das rezidivfreie Überleben übertrug. So ergab sich ein etwa 4fach erhöhtes Risiko ein Rezidiv zu erlangen (95% KI: 1,174-9,268) gegenüber dem Patientengut mit R0-Resektion. Für die anderen Tumorentitäten traf dies jedoch nicht zu.

Im internationalen Vergleich beschrieben Blanch et al. ein vermehrtes Auftreten von Lokalrezidiven bei Patienten mit R1-Resektion (Blanch et al. 2007). Auch Anasarin et al. und Gallo et al. beschrieben einen solchen Zusammenhang für glottische Tumore (Anasarin et al. 2009, Gallo et al. 2009). Jones et al. und Shikama et al. fanden ein erhöhtes Risiko für lokoregionale Rezidive bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, welche nicht R0-resiziert wurden (Jones et al. 1996, Shikama et al. 2002). Der R1-Status sollte somit als Risikofaktor für die Entstehung von Rezidiven gewertet werden und entsprechende intensive Kontrollen beziehungsweise weitergehende chirurgische Behandlungen nach sich ziehen.

### **6.3. Alkohol und Nikotin als Risikofaktoren**

Bei den in dieser Arbeit betrachteten Hypopharynxkarzinompatienten, handelte es sich bei 53,7% um regelmäßige Alkohol- und bei 81,5% um regelmäßige Nikotinkonsumenten. Zu 4 Patienten lagen keine Aussagen vor. Beim Larynxkarzinom lag bei 43,1% ein regelmäßiger Alkohol- und bei 74,9% ein regelmäßiger Nikotinkonsum vor, zu 17 Patienten lagen keine Angaben vor. Da die Patienten bereits an einem Tumor erkrankt waren, lässt sich hier nicht auf den Grad des Einflusses eines solchen Konsums auf die Ausbildung eines Larynx- oder Hypopharynxtumores schließen. Es kann nur auf Grund der positiven Anamnese und den Daten aus der Literatur auf einen solchen Zusammenhang geschlossen werden. Während Nikotin das Risiko für ein Hypopharynx-Karzinom verdoppelt, geht das trinken von mehr als 30g Ethanol pro Tag mit einem OR von 3,52 für das Hypopharynxkarzinom einher (Maasland et al. 2014, Hashibe et al. 2007). Das Larynxkarzinom steht unter dem negativen Einfluss von Nikotin, hierbei vor allem das glottische Larynxkarzinom. Alkohol erhöht das Risiko für supraglottische Tumore (Trigg et al. 2000, Ramroth 2006).

#### 6.4 Verlaufsdaten

Regelmäßige postoperative Kontrolle der Patienten ist eine Grundlage um Rezidive, Fernmetastasen und Zweitkarzinome frühzeitig zu erkennen und zu behandeln und somit die Prognose zu verbessern. Durch den häufigen Missbrauch von Alkohol und/oder Nikotin ist die Schleimhaut des Aerodigestivtraktes vorgeschädigt und anfällig für Zweitneoplasien, welche bei Kopf-Hals-Tumoren zu 15-20% vorkommen (Adamietz 2003).

Im betrachteten Patientenkollektiv hatten entsprechend 20,4% der Patienten mit Hypopharynxkarzinom einen Zweittumor vorzuweisen (5,6% synchron), 16,8% der Patienten mit glottischem (2,1% synchron) und 24,5% der Patienten mit supraglottischem Larynxkarzinom (9,4% synchron). 100% der Zweitkarzinome nach Hypopharynxkarzinom bildeten sich im Aerodigestiven Trakt, nach einem glottischen Larynxkarzinom waren es 69,6% und nach einem supraglottischen Larynxkarzinom 92,3%. In der Literatur finden sich für das Hypopharynxkarzinom Raten von 10-20% an sekundären Neoplasien (Halperin et al. 2008). Spezifisch für mit Laserchirurgie behandelte Patienten ergaben sich in anderen Studien Raten an Zweitneoplasien nach einem Hypopharynxkarzinom von 26-41% (Rudert und Höft 2003, Martin et al. 2008). Für das Larynxkarzinom allgemein finden sich Raten von 10-30% an sekundären Tumoren (Close et al. 1998, Harrison et al. 2009). Glottiskarzinome sind dabei weniger betroffen mit 7-15%, während Patienten mit supraglottischen Karzinomen bis zu dreimal häufiger eine sekundäre Neoplasie ausbilden (Donald 2011). Die Ergebnisse der internationalen Studien sind im Bezug auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kongruent. Rezidive, ob lokal oder regional, sind entscheidend für die Prognose von Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor. Über zwei Drittel entstehen während der ersten zwei Jahre (Jäckel et al. 2007b).

Patienten mit Hypopharynxkarzinom entwickelten acht (14,8%) regionale und zwölf (22,2%) lokale Rezidive. In der Literatur findet man Angaben von 24,3% an regionalen Metastasen (Spector et al. 2001). Rudert und Höft fanden bei 27,6% der Patienten lokale und ebenfalls in 27,6% der Patienten regionale Rezidive für mit Laser behandelte Patienten. (Rudert und Höft 2003). Im Durchschnitt trat das erste Lokalrezidiv bei den hier untersuchten Patienten nach sechs Monaten und das erste Regionalrezidiv nach 17 Monaten auf.

Patienten mit glottischem Larynxkarzinom entwickelten 42 (29,4%) lokale und 14 (9,8%) regionale Rezidive. Die meisten Lokalrezidive traten bei Patienten mit einer T-Klassifikation 1a und 2 auf, anteilig bei T2- und T4-Tumoren. Die meisten Regionalrezidive traten bei T1a- und T2-Tumoren auf, anteilig bilden Patienten mit einem T2- oder einem T3-Tumor gehäuft regionale Rezidive. Im Durchschnitt traten die ersten Rezidive lokal nach zwölf Monaten und



regional nach 17 Monaten auf. Die Rate an regionalen Rezidiven lag in anderen Studien bei 1,1-6% (Spector et al. 2001, Ansarin et al. 2009, Jäckel et al. 2007b). Eckel fand eine lokale Rezidivrate von etwa 14% bei laserchirurgisch behandelten glottischen T1/2-Tumoren. (Eckel 2001). Mortuaire berichtete von Raten an lokalen Rezidiven von 20% nach laserchirurgischer Operation bei T1/2-Tumoren (Mortuaire et al. 2006). Motta fand eine Lokalrezidivrate von 15%, 34% und 37% bei T1-, 2- und 3-Klassifikation (Motta et al. 2005). Andere Quellen sprechen von 30% Lokalrezidiven bei T2 und T3-Tumoren (Huettenbrink 2011). Die Anzahl der Rezidive ist beim betrachteten Patientenstamm höher als im internationalen Vergleich mit anderen Studien. Hier ist zu diskutieren wie die Definition eines Lokalrezidives in den einzelnen Studien getroffen wurde und ob in den im Rahmen dieser Arbeit betrachteten Daten eine einheitliche Definition vorlag. So wurde anhand der in den Arztbriefen dokumentierten Diagnose ein Lokalrezidiv angenommen, und so von einem Zweitkarzinom unterschieden. Des Weiteren wurden in vielen Studien nur T1- und 2-Tumore betrachtet und nicht wie in der vorliegenden Arbeit, Tumore aus allen T-Klassifikationen.

Im Patientenkollektiv der Supraglottistumore gab es zehn lokale (19,2%) und zehn regionale (19,2%) Rezidive. Die meisten Lokalrezidive traten bei T2- oder T3-Tumoren auf, die meisten Regionalrezidive bei T1-Tumoren. Im Durchschnitt dauerte es 15 Monate bis zum ersten lokalen und 18 Monate bis zum ersten regionalen Rezidiv. Die Rate ist somit etwas höher als bei Angaben aus anderen Studien, wo eine regionale Rezidivrate beim supraglottischen Karzinom von 16% vorlag (Spector et al. 2001). Iro et al. fanden 16,3% lokale und 10% regionale Rezidive (Iro et al. 1998). Cabanillas et al. berichteten von einer Lokalrezidivrate von etwa 30% (Cabanillas et al. 2008). Jäckel et al. fanden 16% lokale und 12% regionale Rezidive (Jäckel et al. 2007b).

Bei allen drei Tumorentitäten konnte keine signifikante Verbindung zwischen der primären T-Klassifikation und der Entwicklung von lokalen oder regionalen Rezidiven hergestellt werden. Die meisten Rezidive bildeten sich bei Patienten mit den jeweils am häufigsten Auftretenden T-Klassifikationen. Beim Hypopharynxkollektiv also bei Patienten mit einem T2 oder T3-Tumor, beim Glottiskollektiv bei Patienten mit T1a- oder T2-Tumor und beim Supraglottiskollektiv bei Patienten mit T1 oder T2-Tumoren. Betrachtet man die Anzahl der Rezidive, welche sich bei den einzelnen T-Klassifikationen bildeten prozentual, so zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Ein großes primäres Tumolvolumen bildet somit kein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv bei Hypopharynx- oder Larynxkarzinomen dieser Arbeit. Im Vergleich mit internationalen Studien lässt sich dies nicht bestätigen. So stellten Spector et al. ein erhöhte regionale Rezidivrate für Patienten mit Hypopharynx- oder Larynxkarzinom in höheren T-

Klassifikationen fest (Spector et al. 2001). Auch Jäckel et al. fanden diesen Zusammenhang bei Tumoren des oberen aerodigestiven Trakts (Jäckel et al. 2007b). Leemans et al. fanden signifikant mehr Rezidive bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren mit T3- oder T4-Klassifikation (Leemans et al. 2006).

Ein Zusammenhang mit der N-Klassifikation wurde nicht erfasst, auch nicht für regionale Rezidive. Regionalrezidive beim Hypopharynxkarzinom entstanden vor allem bei N2c-Tumoren. Beim Glottistumor bildeten sich fast alle Rezidive bei N0-Tumoren, allerdings weisen 95,1% der Glottistumore eine N0-Klassifikation auf. Beim Supraglottistumor entstanden sie im ebenfalls vor allem bei N0-Tumoren. Nur für die Bildung von Lokalrezidive beim Hypopharynxkarzinom ließ sich ein signifikanter Zusammenhang nachweisen, sie entstanden vorwiegend bei N2c-Tumoren. Leemans et al. berichteten ebenfalls von einem signifikant vermehrten Auftreten von Rezidiven bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren bei einem primären Befall von drei und mehr Lymphknoten (Leemans et al. 2006). Spector et al. stellten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der primären N-Klassifikation und dem Auftreten von regionalen Rezidiven bei Hypopharynx- und Larynxkarzinomen fest (Spector et al. 2001). Ho et al. fanden einen Zusammenhang zwischen der Entstehung von Rezidiven und der primären N-Klassifikation beim Hypopharynxkarzinom (Ho et al. 1993). Jäckel et al. berichteten über ein signifikant vermehrtes Auftreten von Metastasen in Abhängigkeit von der primären N-Klassifikation bei Tumoren im oberen aerodigestiven Trakt (Jäckel et al. 2007b).

Die Tumorstadien zeigten keinen Einfluss auf die Ausbildung eines Rezidives. 75% der lokalen und 87,5% der regionalen Rezidive nach Hypopharynxkarzinom entstanden im Tumorstadium IV. Beim glottischen Larynxkarzinom waren es 7,1% aller lokalen und 0% aller regionalen Rezidive, was zurückzuführen ist auf die überwiegend frühen Stadien der Patienten mit Glottiskarzinom (89,5%). Im Tumorstadium IV bildeten jeweils 20% der Patienten mit primärem Supraglottiskarzinom ein regionales oder lokales Rezidiv.

Vom untersuchten Patientenkollektiv entwickelten elf Patienten (20,4%) mit Hypopharynxkarzinom Fernmetastasen. In der Vergleichsliteratur findet man Angaben von 26,7% an Fernmetastasen bei mit Laserchirurgie behandelten Hypopharynxkarzinom (Rudert und Höft 2003). Martin et al. fanden bei 19% der Patienten Fernmetastasen (Martin et al. 2008). Vilaseca berichtete von einer Fernmetastasenrate von 25% (Vilaseca et al. 2004).

Beim Glottiskarzinom entwickelten fünf Patienten (3,5%) Fernmetastasen. Zwei Patienten (3,8%) mit Supraglottistumor entwickelten Fernmetastasen. Caballero et al. beobachteten bei ihren Glottistumorpunkten Fernmetastasen-Raten von 1,5% und bei ihren Supraglottistumorpunkten Raten von 11,2%. (Caballero et al. 2008) Hakeem et al. fanden

Fernmetastasen bei 2,55% aller Glottistumorpatienten (Hakeem et al. 2013). Spector et al. fanden Raten von 4,4% beim glottischen und 3,6% beim supraglottischen Karzinom (Spector 2001). Die in dieser Arbeit gefundenen Raten an Fernmetastasen sind mit denen im internationalen Vergleich in etwa übereinstimmend.

Zumeist metastasierten die Tumore in die Lunge. Hierbei sollte kritisch angemerkt werden, dass es sich bei den pulmonalen Metastasen ebenfalls um ein nicht erkanntes Plattenepithelkarzinom der Lunge gehandelt haben könnte, auch da bei beiden oft ein ähnliches histologisches Bild, sowie ein ähnlicher Differenzierungsgrad vorliegt. Ein solitärer Rundherd im Röntgen-Thorax kann also sowohl eine Metastase, als auch ein Karzinom sein. Im Allgemeinen wird hier nach schnellem Wachstum der Raumforderung sowie nach typischen suspekten Lymphknoten gewertet um die passendere Diagnose zu finden (Maier und Waidauer 2013).

T- und N-Klassifikation und Tumorstadium zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Ausbildung von Fernmetastasen. Patienten mit Hypopharynx- oder Glottiskarzinom mit einem vorbestehenden lokoregionalen Rezidiv, bekamen nicht statistisch signifikant öfter Fernmetastasen. Beim Supraglottistumor hatten beide Patienten welche Fernmetastasen entwickelten zuvor regionale Metastasen ( $p=0,034$ ).

Diese Ergebnisse stimmen nicht mit den Konsens internationaler Literatur überein, wonach die Rate von Fernmetastasen bei Kopf-Hals-Tumoren abhängig ist von T- und N-Klassifikation und lokoregionaler Rezidivrate (Garavello et al. 2006). Spector et al. bestätigte diese Ergebnisse für hypopharyngeale und laryngeale Karzinome (Spector et al. 2001). León et al. berichteten gleichermaßen über den Zusammenhang von T- und N-Klassifikation mit der Ausbildung von Fernmetastasen bei Kopf-Hals-Tumoren (León et al. 2000). Caballero et al. fanden eine Assoziation zwischen Fernmetastasen und den primären Tumorstadium, sowie T- und N-Klassifikation (Caballero et al. 2008).

## **6.5 Einfluss von klinischen und pathohistologischen Faktoren auf den Verlauf**

### **6.5.1 Einfluss von klinischen und pathophysiologischen Faktoren auf das Gesamtüberleben**

Die Gesamtüberlebenszeit und –rate ist im gegebenen Patientenkollektiv über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum betrachtet beim Patientenstamm mit Hypopharynxkarzinom am schlechtesten.

Das 5-Jahre-OS lag beim Hypopharynxkarzinom bei 58,6 %. Es verstarben in dieser Zeit 22 Patienten. In der Literatur finden sich Angaben von 5-Jahres-Überlebensraten von 48% für

das mit Laserchirurgie therapierte Hypopharynxkarzinom (Rudert und Höft 2003). Steiner et al. hatten 5-Jahres Überlebensraten von 64% vorzuweisen (Steiner et al. 1994).

Beim glottischen Larynxkarzinom verstarben 30 Patienten, was zu einer Überlebensrate von 77,7% führte. Für das laserchirurgisch behandelte Larynxkarzinom liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 67,7% (Preuss et al. 2009). Andere Angaben beliefen sich auf 5-Jahres-Überlebensraten von 85 und 86,5% (Steiner 1993, Motta et al. 2005). Peretti et al. fanden Raten von 93% (Peretti et al. 2000).

Die 5-Jahre-Gesamtüberlebensrate beim Supraglottistumor belief sich auf 65,2%, 17 Patienten verstarben während dieser Zeit. Andere Studien fanden 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 55%-76% (Hinni et al. 2007, Ambrosch et al. 1998, Grant et al. 2007a).

Da beim Betrachten der Gesamtüberlebensraten alle Tode mit eingerechnet werden, ist der internationale Vergleich nur bedingt wirksam. Es handelt sich um ein im Durchschnitt altes Patientenkollektiv, bei denen Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems oder auch sekundäre maligne Neoplasien einen bedeutenden Einfluss nehmen.

Die primäre T-Klassifikation hatte im beobachteten Patientenkollektiv der Hypopharynxkarzinome einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten. Es starben die Patienten mit einem T2-Tumor öfter und früher, als Patienten mit Tumoren einer anderen T-Klassifikation. Patienten mit T4-Tumoren starben allesamt, überlebten aber länger als Patienten mit T2-Tumoren. Dies könnte an dem hohen Anteil N+-Tumore bei Patienten mit T2-Tumor liegen. Dies betrifft jedoch auch die Patienten mit T3-Tumor, welche ein signifikant besseres Ergebnis im Gesamtüberleben zeigten als Patienten mit T2-Tumor.

Im unten aufgeführten krankheitsspezifischen Überleben spiegelte sich das hier gefundene Ergebnis nicht wieder. So starben die Patienten mit T2-Tumor zwar eher und häufiger als Patienten mit einer anderen T-Klassifikation, es lässt sich aber kein Zusammenhang zu einem vermehrten Sterben am Hypopharynxkarzinom an sich feststellen, die Patienten verstarben auf Grund anderer Ursachen, was möglicherweise an anderen in dieser Arbeit nicht untersuchten demographischen und sozialen Strukturen begründet sein kann.

Der Lymphknotenstatus zur Erstdiagnose wurde schon mehrfach als prognoseentscheidend genannt, und wirkt auch bei den Patienten mit Hypopharynxkarzinom statistisch signifikant auf das Gesamtüberleben. Je höher die N-Klassifikation (N2c, N3), desto niedriger die

entsprechenden Überlebensraten. Rudert und Höft fanden denselben Zusammenhang in ihrem Patientenkollektiv (Rudert und Höft 2003).

Beim Betrachten der einzelnen Tumorstadien im Bezug auf das Gesamtüberleben, zeigte sich kein signifikantes Ergebnis für das Hypopharynxkarzinom. Es ist aber ein Trend abzusehen, mit einer 5-Jahre-Überlebensrate von 100% im Stadium I, 75% im Stadium II, 66,7% im Stadium III und letztlich 51,7% im Stadium IV. Die Literatur zeigt 5-Jahres-Überlebensraten von 68% für Tumorstadium I und II, 64% für Tumorstadium III und 41% für Tumorstadium IV beim laserchirurgisch behandeltem Hypopharynxkarzinom (Martin et al. 2008). Andere Studien ergaben ein 5-Jahre-OS von 71% bei Tumorstadium I und II und 47% für Tumorstadium III und IV (Takes et al. 2012). Die im Patientenkollektiv gefundenen 5-Jahre-Überlebensraten waren somit verhältnismäßig hoch.

Im Patientenkollektiv der Glottistumore zeigte die primäre T-Klassifikation einen statistisch signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben. So überlebten Patienten mit T1a/b und T2-Tumoren deutlich länger und häufiger als Patienten mit T3- und T4-Tumoren. Motta et al. fanden signifikant unterschiedliche Überlebensraten bei den von ihnen untersuchten T1-T3-Karzinomen (Motta et al. 2005). Am Ende der Nachbeobachtung zeigen Patienten mit T1a-Tumor eine schlechtere Überlebensrate als Patienten mit T1b-Tumor. Dieses Ergebnis lässt sich, wie beim Hypopharynxkarzinom, nicht bei der krankheitsspezifischen Überlebensrate duplizieren. So starben mehr Patienten mit T1a-Tumor als mit T1b-Tumor, jedoch nicht an ihrem eigentlichen Grundleiden.

Ein Zusammenhang zwischen N-Klassifikation und Gesamtüberleben war statistisch beim Glottistumor nicht feststellbar. Es verstarben nur jeweils ein Patient mit N1 und N2-Tumor. Canis et al. stellten bei T4-Karzinomen ein von der N-Klassifikation abhängiges Gesamtüberleben fest (Canis et al. 2013).

Das Tumorstadium zeigt einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben, Patienten in frühen Tumorstadien lebten länger und häufiger als in fortgeschrittenen Stadien. Das 5-Jahre-OS im Stadium 0 lag bei 66,7%, im Stadium I bei 90,1%, im Stadium II bei 68,2%, im Stadium III bei 35,7% und im Stadium IV bei 50%. Laserchirurgisch behandelte Larynxkarzinome im Stadium III und IV zeigen Überlebensraten von 55% (Hinni et al. 2007). Bei Patienten mit Supraglottistumoren beeinflusste die primäre T-Klassifikation signifikant das Gesamtüberleben. Patienten mit T2-Tumor überlebten am längsten, gefolgt von Patienten mit T1-Tumor, T3-Tumor und letztlich T4-Tumor.

Die N-Klassifikation nahm keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Preuss et al. fanden einen signifikanten Einfluss der N-Klassifikation auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit Larynxkarzinom (Preuss et al. 2009).

Die einzelnen Tumorstadien hingegen schon. Patienten im Tumorstadium II überlebten am längsten und am häufigsten.

Das Einleiten einer adjuvanten Therapie hatte keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate bei einer der drei Tumorentitäten. Auch Hinni et al. fanden einen solchen Zusammenhang nicht (Hinni et al. 2007). Auch eine Infiltration in die vordere Kommissur bei Larynxkarzinomen nahm keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Hakeem et al. fanden bei ihren Patientenkollektiv ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Überlebensraten von Patienten mit oder ohne Beteiligung der vorderen Kommissur (Hakeem et al. 2013).

### **6.5.2 Einfluss von klinischen und pathohistologischen Faktoren auf das krankheitsspezifisches Überleben**

Das glottische Larynxkarzinom zeigte den günstigsten Verlauf, was zurückzuführen sein kann auf den deutlich höheren Anteil an T1- und T2-Tumoren, sowie eine N0-Klassifikation und somit folglich den höheren Anteil von frühen Tumorstadien (I, II). Diese wiederum sind unter anderem an der frühen Entdeckung geschuldet, herbeigeführt durch schnell auftretende Erstsymptome.

Das tumorbezogene Überleben lag beim Hypopharynxkarzinom nach 200 Monaten bei 62%, und nach fünf Jahren bei 67%, 18 Patienten verstarben an ihrem Tumor. Für das Hypopharynxkarzinom fanden sich in anderen Studien etwas niedrigere tumorbezogene 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 60% (Rudert und Höft 2003, Takes et al. 2012). Vilaseca et al. fanden 4-Jahres-Überlebensraten von 60% (Vilaseca et al. 2004).

Beim glottischen Larynxkarzinom lag die tumorbezogene Überlebensrate nach 250 Monaten bei 88,4% und nach fünf Jahren bei 89,5%, 14 Patienten verstarben tumorabhängig. Glottistumorpatienten zeigten in anderen Studien DSS von 97-99% bei T1- und T2-Tumoren (Peretti et al. 2004, Mortuaire et al. 2006). Beim betrachteten Patientenkollektiv hatten 35,7% der am glottischen Tumor verstorbenen Patienten einen T3- oder T4-Tumor, was die niedrigere Überlebensrate erklärt. Grant et al. fanden 5-Jahres-krankheitsspezifische Überlebensraten von 90 und 93% bei glottischen T1- und T2-Tumoren (Grant et al. 2007b). Blanch et al. fanden ein 5-Jahres-DSS bei von etwa 80% bei T2- und T3-Tumoren (Blanch et al. 2011). Canis et al. untersuchten laserchirurgisch behandelte T4a-Tumore und fanden ein DSS von 75,4% (Canis et al. 2013).

Bei Patienten mit Supraglottiskarzinom lag das DSS nach 198 Monaten bei 65,1%, nach zehn Jahren bei 75,9% und nach fünf Jahren bei 81%, insgesamt erlagen zehn Patienten ihrem Tumor. Cabanillas et al. berichteten von einem DSS von 80% nach fünf Jahren für Patienten mit supraglottischem Larynxkarzinom, welches in etwa dem hier festgestellten 5-Jahres-Überleben entspricht (Cabanillas et al. 2008). Grant et al. fanden ein DSS von 80% nach zwei Jahren (Grant et al. 2007a). González-Márquez berichteten von einem 5-Jahres-DSS von 82,2% (González-Márquez et al. 2012).

Layland et al. fanden als signifikante Einflussfaktoren bei Kopf-Hals-Tumoren auf das DSS die primäre T- und N-Klassifikation (Layland et al. 2005). In dieser Arbeit konnte dieser Zusammenhang für das Hypopharynxkarzinom nicht gefunden werden.

Beim Glottistumor nahm die primäre T-Klassifikation einen stark signifikanten Effekt auf das DSS. Je höher die T-Klassifikation war, desto höher auch die Sterblichkeit. Motta et al. fanden einen ähnlichen Zusammenhang für T1-3-Tumore (Motta et al. 2005). Es verstarb nur jeweils ein Patient mit N1- und N2-Tumor, der Rest der tumorabhängig verstorbenen hatte einen N0-Tumor.

Die einzelnen Tumorstadien nahmen wiederum einen signifikanten Einfluss auf das DSS, mit einer hohen Überlebensrate in frühen und einer niedrigeren in späten Stadien.

Beim Kollektiv mit Supraglottistumor überlebten Patienten mit T1- oder T2-Tumor signifikant länger und häufiger als Patienten mit T3- oder T4-Tumor. N-Klassifikation und Tumorstadien nehmen keinen signifikanten Einfluss, wie er bei Cabanillas et al. beschrieben wurde (Cabanillas et al. 2008). Auch stellten Preuss et al. einen Zusammenhang zwischen N-Klassifikation und signifikant verschiedenen tumorspezifischen Überlebensraten bei Patienten mit Larynxkarzinom fest (Preuss et al. 2009).

Von den 48 Glottiskarzinompatienten mit Beteiligung der vorderen Kommissur am Tumor, verstarben sechs an ihrem Tumor, bei den Patienten mit Supraglottistumor waren es zwei von neun. Im Vergleich zu den Überlebensraten der anderen Patienten ohne Kommissurinfiltration ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Hakeem et al. fanden abhängig von einer Infiltration der vorderen Kommissur ein 5-Jahres-DSS von 91% ohne und 95% mit Beteiligung, jedoch ohne statistische Signifikanz (Hakeem et al. 2013).

### **6.5.3 Einfluss von klinischen und pathophysiologischen Faktoren auf das rezidivfreie Überleben**

Es wurde das rezidivfreie Überleben (DFS) für Hypopharynx- und Larynxkarzinome untersucht. Als ein Rezidiv wurde in diesem Zusammenhang das Entstehen eines lokalen oder regionalen Rezidives sowie das Auftreten von Fernmetastasen definiert.

Patienten mit Hypopharynxkarzinom erlitten 21 Rezidive, mit einem 5-Jahre-DFS von 60,5% und einem DFS am Ende der Nachbeobachtung von 57,5%. Meyers et al. fanden rezidivfreie Überlebensraten von 95% für Stadium I/II und 69% für Stadium III/IV (Meyers et al. 2001). Martin et al. beschrieben Raten von 73% in den Stadien I/II, 59% im Stadium III und 47% im Stadium IV, welchen den hier gefundenen näher kommen (Martin et al. 2008).

Patienten mit glottischem Tumor bekamen in 50 Fällen ein Rezidiv, mit einem DFS von 66,2% nach fünf Jahren, 62,2% nach zehn Jahren und 53,7% am Ende der Nachbeobachtung. Das DFS beim Patientenkollektiv der Supraglottistumore betrug nach fünf Jahren 66,4% und nach zehn Jahren 62%. Es traten 17 Rezidive auf.

Hinni et al. fanden rezidivfreie Überlebensraten für Larynxtumore von 58% bei fortgeschrittenen Tumoren (T2-4) (Hinni et al. 2007). Für das supraglottische Karzinom speziell fand sich ein DFS von 65,7%, welches in etwa dem hier beschriebenen entspricht (Iro et al. 1998). Beim Glottistumor wurden Raten von 79-81% beschrieben (Peretti et al. 2004, Peretti et al. 2000, Peretti et al. 2010). Ambrosch et al. fanden ein 5-Jahres-DFS von 62% bei Patienten mit glottischen T2- und T3-Tumoren (Ambrosch et al. 2001). Es scheint im betrachteten Kollektiv eine höhere Rate von Rezidiven nach Glottiskarzinom zu bestehen, wie bereits in vorherigen Abschnitten (6.4 Verlaufsdaten) festgestellt.

Bei Patienten mit Hypopharynxkarzinom führte ein früherer Tumor im aerodigestiven Trakt zu signifikant häufiger und früher auftretenden Rezidiven, mit einem 5,8fach erhöhten Risiko ein Rezidiv zu erleiden.

T-Klassifikation und Tumorstadien wirkten sich nicht signifikant auf die rezidivfreie Überlebensrate beim Hypopharynxtumor aus. Ebenso hatte eine R1-Resektion keinen signifikanten Einfluss.

Die N-Klassifikation nahm signifikanten Einfluss auf die DFS, so erlitten Patienten mit einem primären N2c-Tumor signifikant häufiger ein Rezidiv. Rudert und Höft berichteten gleichermaßen von einem signifikanten Einfluss des primären N-Stadiums auf das DFS beim Hypopharynxkarzinom (Rudert und Höft 2003).

Patienten mit glottischem oder supraglottischem Karzinom mit einem Tumor im aerodigestiven Trakt in der Anamnese erkrankten nicht signifikant häufiger an einem Rezidiv.



Beim Supraglottiskarzinom nahmen T- und N-Klassifikation und Tumorstadium keinen signifikanten Einfluss auf die rezidivfreie Überlebensrate. Beim glottischen Karzinom stieg dagegen mit steigender T-Klassifikation auch signifikant die Rate an Rezidiven, nach fünf Jahren hatten alle Patienten mit T4-Tumor ein Rezidiv erlitten, während Patienten mit T1a-Tumoren ein DFS von 80,9% vorwiesen. Da fast alle Glottistumore N0-Karzinome waren, entwickelten sich bei diesen auch 96% aller Rezidive. Insgesamt nahmen die einzelnen Tumorstadien keinen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben. Ritoe et al. stellten in ihrem Patientenkollektiv einen Einfluss von T- und N-Klassifikation und Tumorstadium auf die lokale und regionale Rezidivrate beim Larynxkarzinom fest (Ritoe et al. 2007). Auch Preuss et al. beschrieben diesen Zusammenhang von rezidivfreien Überleben mit T- und N-Klassifikation bei laryngealen Karzinomen (Preuss et al. 2009) Peretti et al. fand dagegen keinen Zusammenhang von primärer T- Klassifikation auf das DFS beim glottischen Karzinom (Peretti et al. 2000)

Patienten deren Tumor die vordere Kommissur infiltrierte erlitten signifikant häufiger und früher ein Rezidiv. Das 5-Jahre-DFS lag bei Ihnen bei 50,1%, während die anderen Patienten ein 5-Jahre-DFS von 74,8% vorwiesen. Das Rezidivrisiko ist um das etwa zweifache gesteigert. 80% der R1-resizierten Patienten erlitten ein Rezidiv und hatten insgesamt ein 3,9fach erhöhtes Risiko. Dies könnte als Erklärung für die im Vergleich zu anderen Studien höhere Rezidivrate und somit niedrigere rezidivfreie Überlebensrate dienen. Auch Peretti et al. sahen eine signifikant schlechtere rezidivfreie Überlebensrate bei glottischen Karzinomen, die die vordere Kommissur befielen (Peretti et al. 2000). Blanch et al. berichteten von einer erhöhten Rezidivrate bei R1-resizierten Patienten (Blanch et al. 2007).

## **6.6 Einfluss der gewählten Therapieverfahren**

Als kurative Therapieoptionen für Hypopharynx- und Larynxkarzinome stehen allgemein die operative Behandlung und/oder die Radio/Chemotherapie.

Patienten mit Hypopharynxkarzinom welche klassisch offen operativ versorgt wurden (mit oder ohne adjuvante Therapie) haben Gesamtüberlebensraten von 30-50% (Takes et al. 2012, Martin et al. 2008, Kraus et al. 1997, Kim et al. 2001). Die 5-Jahres-krankheitsspezifische Überlebensrate liegt bei 41-52% (Kraus et al. 1997, Price und Sikora 2014). Das DFS liegt bei etwa 42-47% (Kim et al. 2001, Zelefsky et al. 1996).

Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren welche mit einer Radiotherapie behandelt wurden haben Gesamtüberlebensraten von etwa 15-20% nach fünf Jahren (Amar et al. 2013, Martin et al. 2008, Kim et al. 2001, Godballe et al. 2002). Das krankheitsspezifische Überleben nach

fünf Jahren liegt bei 28% (Godballe et al. 2002). 3-Jahre-DFS liegt bei etwa 41% (Gupta et al. 2009). 5-Jahre-DFS wird mit etwa 14-17% angegeben (Kim et al. 2001, Godballe et al. 2002). Bei frühen Tumorstadien (I, II) liegen die Raten bei 47-66%, 74-77% und 57% für OS, DSS und DFS (Yoshimura et al. 2010, Nakamura 2006).

Bei der kombinierten Radiochemotherapie liegen die 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten bei 43%, das DFS liegt bei circa 30% (Kim et al. 2001).

In dieser klinisch retrospektiven Untersuchung ergaben sich für laserchirurgisch behandelte Hypopharynxkarzinome 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 58,6%, krankheitsspezifische Überlebensraten von 67% und rezidivfreie Überlebensraten von 60,5% nach fünf Jahren. Sie liegen somit über denen von anderen Therapiemöglichkeiten und sprechen für die Anwendung von laserchirurgischen Verfahren auch bei fortgeschrittenen Hypopharynxkarzinomen.

Patienten mit Glottiskarzinom welche mit einer offenen primärer Operation versorgt wurden (T1/2), hatten 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 80-87% und ein DFS von etwa 85-98% (Thomas et al. 1994, Laccourreye et al. 1997, Thomas et al. 2012). T3-Tumore zeigen Überlebensraten von 64,4% (Hoffman et al. 2006). Für T4-Karzinome gilt eine Gesamt- und krankheitsspezifische Überlebensrate von 43 und 30% nach sieben Jahren (Ampil et al. 2004). Patienten die einer primären Radiotherapie zugeführt wurden zeigten ein OS von 66% und ein DSS von 86-89% (Johansen et al. 2002, Jørgensen et al. 2002). Bei T3-Tumoren ergeben sich Gesamtüberlebensraten von 54% und krankheitsspezifische Raten von 78% (Mendenhall et al. 1997).

Patienten welche mit primärer Radiochemotherapie behandelt wurden, zeigen Überlebensraten von etwa 60% (Hoffman et al. 2006).

Das hier analysierte Patientenkollektiv mit Glottistumoren zeigte nach fünf Jahren eine Gesamtüberlebensraten von 77,7%, ein krankheitsspezifischen Überleben von 89,5% und ein rezidivfreies Überleben von 66,2%. Die Anwendung der endoskopischen Laserresektion in der Therapie der Patienten mit Glottistumoren ist die zu empfehlende chirurgische Therapieoption.

Patienten mit Supraglottistumor welche eine offene operative Behandlung erhielten, zeigten ein DFS von etwa 70-74% und ein DSS von circa 73% mit einem Gesamtüberleben von 89% für T1/2-Tumoren und 67-73% bei fortgeschrittenen Tumoren (Sevilla et al. 2008, Maurizi et al. 1999, Cabanillas et al. 2008, Bhalavat et al. 2003).

Eine primäre Radiotherapie führte zu einem DFS von 76,4% (Spriano et al. 1997) Bei fortgeschrittenen Karzinomen liegt das DFS bei 50% und das OS bei 77% (Bhalavat et al.

2003). Das krankheitsspezifische Überleben liegt bei 47-63% (Jørgensen et al. 2002, Sessions et al. 2005).

Im untersuchten Kollektiv fanden sich Gesamtüberlebensraten von 65,2%, krankheitsspezifische Überlebensraten von 81% und rezidivfreie Überlebensraten von 66,4%. Analog zur chirurgischen Therapie von Patienten mit Glottistumoren ist auch in der chirurgischen Therapie von Supraglottistumoren die Anwendung der endoskopischen Laserresektion zu empfehlen.

Die hohe Rate an Lymphknotenmetastasen zur Erstdiagnose, besonders bei Hypopharynx- und Supraglottistumoren, führt zu einer ebenso hohen Rate an Neck dissections. Diese wird zumeist beidseitig ausgeführt, wenn es zu einer Mittellinienüberschreitung seitens der Metastasen kommt. (Hoffman et al. 1998). 94,4% der Hypopharynxkarzinompatienten erhielten eine Neck dissection, 34-mal beidseits und 17-mal einseitig. Patienten mit Glottistumor erhielten zu 32,2% eine zusätzliche Neck dissection, 33 einseitig und 13 beidseitig. Supraglottistumorpatienten erhielten zu 86,5% eine Neck dissection, 32-mal beidseitig und 13-mal einseitig. Der Großteil bestand aus funktionellen Neck dissections, gefolgt von selektiven Eingriffen.

Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer lag bei Hypopharynxkarzinompatienten bei 25,28 Tagen (Median 21,5 Tage), bei Patienten mit Glottiskarzinom bei 13,78 Tagen (Median 11 Tage) und bei Supraglottispatienten bei 21,24 Tagen (Median 18 Tage). Auf der Intensivstation waren Patienten mit Hypopharynxkarzinom 0,57 Tage (Median 0 Tage), Patienten mit Glottistumor 0,41 Tage (Median 0 Tage) und Patienten mit Supraglottistumor 0,67 Tage (Median 0 Tage). Preuss et al. hatten einen durchschnittlichen Krankenhausaufenthalt von Patienten mit Larynxkarzinomen von zehn Tagen in Deutschland (Preuss et al. 2009).

Aus dem Patientenkollektiv der Hypopharynxkarzinome (n=54) mussten im Laufe der Behandlung 22 Patienten über eine PEG versorgt werden und 16 Patienten tracheotomiert werden. 40 Patienten (74,1%) wurden nach ihrer primären Operation mit einem Magenschlauch versorgt. Martin et al. berichtete von 80% der Patienten, welche mit einer nasogastralen Sonde versorgt wurden (Martin et al. 2008).

Patienten mit einem Glottistumor (n=143) erhielten 17-mal eine PEG, und wurden 44-mal tracheotomiert. Eine nasogastrale Sonde erhielten 15 Patienten (10,5%).

Supraglottistumorpationen wurden zwölfmal über eine PEG versorgt und 16-mal (30,8%) tracheotomiert, davon sechs Patienten zur Erstoperation, wobei ein Patient ein permanentes Tracheostoma erhielt. Bei zwei Patienten ist der Zeitpunkt der Tracheotomie unklar. Einen Magenschlauch zur Erstoperation erhielten 29 Patienten (55,8%). Grant et al. versorgten 82% ihrer Patienten mit einem Magenschlauch, 32% erhielten eine (temporäre) Tracheotomie zur Erstoperation und 21% postoperativ (Grant et al. 2007a). 89,6% der Patienten in der Studie von Rudert et al. erhielten einen Magenschlauch (Rudert und Höft 2003).

Einer sekundären Laryngektomie unterzogen sich fünf Patienten (9,3%) mit Hypopharynx-, 30 Patienten (20%) mit glottischem und sieben Patienten (13,4%) mit supraglottischem Larynxkarzinom. 41 dieser sekundären Laryngektomien waren Rezidiv-bedingt und ein Fall war bedingt durch eine R1-Resektion. Nach fünf Jahren waren es 9,3% der Hypopharynx-, 16,8% der Glottis- und 13,4% der Supraglottispatienten. Dabei wurde bei 25 Patienten mit glottischen Karzinom im T1/2-Stadium und bei fünf Patienten im T3/4-Stadium eine solche Operation nötig. Bei Patienten mit Supraglottistumor erfolgte eine sekundäre Laryngektomie bei drei Patienten im T1/2-Stadium und vier im T3/4-Stadium.

Cabanillas et al. fanden eine Laryngektomierate von 7,7% nach 5 Jahren für glottische Tumore welche mit Laserchirurgie operiert wurden und eine Rate von 11,5% bei den Patienten, welche mit konventionell offener Chirurgie versorgt wurden (Cabanillas et al. 2008). Preuss berichtete von einer Rate von 5% (Preuss et al. 2009). Roedel et al. fanden eine Laryngektomierate von 9,1 bzw. 25% für frühe und fortgeschrittene Glottistumore (Roedel et al. 2010). Die erhöhte Rezidivrate zog also folglich auch eine erhöhte Laryngektomierate bei Glottistumoren nach sich.

Ambrosch et al. hatten eine Laryngektomierate von 4% bei Patienten mit Supraglottistumoren (Ambrosch et al. 2001). Andere Studien fanden Raten von 9-11% (Zeitels et al. 1994, Eckel 1997).

Bei einigen Patienten erfolgte zusätzlich zur TLM eine adjuvanten Radio/Chemotherapie. Zumeist ist die Entscheidung abhängig vom intraoperativen und histopathologischen Bild des Tumors (Jäckel et al. 2007a).

Patienten mit Hypopharynxkarzinom wurden zu 94,5% adjuvant behandelt, 29,6% mit Radiochemotherapie und 64,9% mit Radiotherapie. Martin et al. hatten eine Rate an adjuvanten Therapien von 52% (Martin et al. 2008).

Patienten mit Glottiskarzinom wurden zu 11,2% adjuvant therapiert. 9,7% mit Radiotherapie, 0,7% mit Chemotherapie und 0,7% mit Radiochemotherapie.

Patienten mit Supraglottistumor wurden zu 46,1% adjuvant behandelt. 30,8% mit Radiotherapie, 11,5% mit Radiochemotherapie und 3,8% mit Chemotherapie.

Die laserchirurgische Behandlungsmethode zieht eher selten Komplikationen nach sich. Zumeist handelt es sich dann um Blutungen, aber auch Ödeme, lokale Infektionen, Pneumonien, Aspiration, Schluckstörungen, Hautfisteln, Synechien, Stenosen oder Emphyseme kommen vor. Je größer der Tumor und somit das Operationsgebiet, desto höher ist die Gefahr von peri- und postoperativen Komplikationen (Ellies und Steiner 2007, Vilaseca-González et al. 2003).

Bei den Hypopharynxkarzinompatienten kam es zu einer intraoperativen Blutung (1,9%). Postoperativ kam es bei sechs Patienten zu Nachblutungen (11,1%), zu einer Aspiration (1,9%) und zwei Aspirationspneumonien (3,7%). Ödeme bildeten sich bei sieben Patienten (13%) und bei zwei kam es zu überschießenden Granulationen (3,7%).

Im Patientenkollektiv der Glottistumore kam es intraoperativ einmal zu einer Perforation des Schildknorpels mit dem Tubus (0,7%). Postoperativ traten viermal Nachblutungen aus (2,8%), dreimal eine Superinfektion (2,1%), zwei Aspirationen (1,4%) und bei zwei Patienten bildete sich eine vordere Synechie (1,4%). Bei sieben Patienten kam es zur Ödembildung (4,9%) und bei 21 zu einer überschießenden Granulation (14,7%).

Patienten mit Supraglottistumor hatten intraoperativ einmal eine Blutung (1,9%). Postoperativ kam es zu elf Nachblutungen (21,1%), drei Superinfektionen (5,8%) und drei Aspirationen (5,8%). Ödeme bildeten sich bei sechs Patienten (11,5%), überschießende Granulationen kamen nicht vor.

## 7. Schlussfolgerungen

Vorliegende Arbeit ist eine klinische retrospektive Untersuchung zur Evaluierung der Ergebnisqualität der chirurgischen Therapie von Hypopharynx – und Larynxkarzinomen unter Anwendung des CO<sub>2</sub> Lasers an der HNO-Universitätsklinik Jena. Die klinisch-anatomische Differenzierung erfolgt in Hypopharynxtumore, Glottistumore und Supraglottistumore.

Wie aus einschlägiger Literatur bereits bekannt, wurde auch beim hier betrachteten Patientenkollektiv eine deutliche Dominanz des männlichen Geschlechts bei diesen Tumorarten deutlich, sie sind also klar als Risikogruppe zu erkennen, besonders, wenn ein Missbrauch von Alkohol und/oder Nikotin bei den Patienten bekannt ist.

Bei der Erstdiagnose sollte vor allem bei Hypopharynx- und Supraglottistumoren auf die zervikale Metastasierung geachtet werden, die hier bei etwa drei Vierteln und einem Viertel vorlag.

Die häufigsten Erstsymptome mit denen sich Patienten vorstellten waren Schmerzen und Schluckbeschwerden beim Hypopharynxkarzinom, Schluckbeschwerden und Heiserkeit beim Supraglottiskarzinom und Heiserkeit beim Glottistumor, so dass diesen als red flags eine besondere Beachtung im Klinikalltag zufallen sollte.

Die pathohistologische Beurteilung hatte für die einzelnen Tumorentitäten unterschiedliche Bedeutung. Das Grading zeigte keine signifikanten Zusammenhänge auf anderen Einflussfaktoren. R1-Resizierte Patienten mit einem Glottiskarzinom bekamen signifikant häufiger lokale Rezidive. Es lag ein vierfach erhöhtem Risiko gegenüber R0-resizierten Patienten vor, so dass hier im klinischen Alltag eine verstärkte Überwachung erfolgen sollte.

Glottiskarzinome hatten eine erhöhte Rezidivrate im Vergleich zu anderen Studien. Dies kann zum einen an der eben erwähnten R1-Resektion liegen, jedoch waren hier nur vier Patienten betroffen.

Vermutlich lässt sich das schlechtere rezidivfreie Überleben bei Patienten mit Glottiskarzinom mit dem Einfluss der vorderen Kommissur erklären. Anders als in anderen Studien wurde eine Infiltration der vorderen Kommissur nicht als Kontraindikation für die laserchirurgische Behandlung gesehen. Es ließ sich in dieser Untersuchung feststellen, dass diese Patienten signifikant mehr Rezidive erlitten, und ein zweifach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines solchen vorwies.

Auf das Gesamtüberleben und das krankheitsspezifische Überleben nahm die Beteiligung der vorderen Kommissur am Tumor keinen Einfluss.

Patienten mit einer Infiltration der vorderen Kommissur sollten kritisch betrachtet werden. Die Indikationsstellung sollte genauestens abgewägt sein, um die Rezidivrate zu senken und somit die Rate an sekundären Laryngektomien, mit entsprechenden funktionellen und emotionalen Folgen zu mindern. Gegebenenfalls wäre auch eine Kombination aus Operationsmethoden erwägenswert, wie etwa eine Kombination aus Laser und Teilresektion von außen.

Patienten mit einem früheren Karzinom im aerodigestiven Trakt haben bei einer Erkrankung an einem Hypopharynxkarzinom ein 5,8fach erhöhtes Risiko ein Rezidiv dieses Tumors zu bekommen.

Für den Beobachtungszeitraum ließ sich feststellen das Zweitneoplasien durchschnittlich nach 31 Monaten beim Hypopharynxkarzinom und nach 32 Monaten beim Larynxkarzinom auftraten.

Larynx- und Hypopharynxkarzinompatienten sollten einer protokollierten Nachkontrolle zugeführt werden und dies über einen Fünfjahres-Zeitraum hinaus. Dies ermöglicht ein sicheres Erkennen von spät auftretenden Rezidiven und Zweitkarzinomen.

## 8. Quellenverzeichnis

- Adamietz IA. 2003. Maligne Rezidive im Kopf-Hals-Bereich: Diagnostik - Therapie - Pflege und soziales Umfeld ; mit 30 Tabellen. Schattauer.
- Adelstein DJ. 2007. Squamous Cell Head and Neck Cancer: Recent Clinical Progress and Prospects for the Future. Humana Press.
- Ajithkumar TV, Cook N, Barrett A, Hatcher H. 2011. Oxford Desk Reference: Oncology. OUP Oxford.
- Alvi A, Johnson JT. 1997. Development of distant metastasis after treatment of advanced- stage head and neck cancer. *Head & neck*, 19 (6):500-505.
- Amar A, Curioni OA, Paiva DLd, Rapoport A, Dedivitis RA, Cernea CR, Brandão LG. 2013. Epidemiological Assessment and Therapeutic Response in Hypopharyngeal Cancer. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 79:500-504.
- Ambrosch P, Kron M, Steiner W. 1998. Carbon dioxide laser microsurgery for early supraglottic carcinoma. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 107 (8):680-688.
- Ambrosch P, Rödel R, Kron M, Steiner W. 2001. Transoral laser microsurgery for cancer of the larynx. A retrospective analysis of 657 patients. *Onkologie*, 7:505-512.
- Ampil FL, Nathan CAO, Caldito G, Lian TF, Aarstad RF, Krishnamsetty RM. 2004. Total laryngectomy and postoperative radiotherapy for T4 laryngeal cancer: a 14-year review. *American Journal of Otolaryngology*, 25 (2):88-93.
- Ansarin M, Santoro L, Cattaneo A, et al. 2009. Laser surgery for early glottic cancer: Impact of margin status on local control and organ preservation. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 135 (4):385-390.
- Arnold W, Ganzer U. 2011. Checkliste Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Thieme.
- Bansal M. 2012. Diseases of Ear, Nose and Throat. JP Medical Ltd.
- Becker M, Burkhardt K, Dulguerov P, Allal A. 2008. Imaging of the larynx and hypopharynx. *European Journal of Radiology*, 66 (3):460-479.
- Behrbohm H, Kaschke O, Nawka T. 2012. Kurzlehrbuch Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Thieme.
- Bernier J. 2011. Head and Neck Cancer: Multimodality Management. Springer.
- Bernier J, Dometge C, Ozsahin M. 2011. Head and neck cancer. Springer.
- Bhalavat RL, Fakih AR, Mistry RC, Mahantshetty U. 2003. Radical radiation vs surgery plus post-operative radiation in advanced (resectable) supraglottic larynx and pyriform sinus cancers: a prospective randomized study. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 29 (9):750-756.
- Blanch J, Vilaseca I, Bernal-Sprekelsen M, Grau JJ, Moragas M, Traserra-Coderch J, Caballero M, Sabater F, Guilemany JM, Alos L. 2007. Prognostic significance of surgical margins in transoral CO2 laser microsurgery for T1–T4 pharyngo-laryngeal cancers. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264 (9):1045-1051.
- Blanch J, Vilaseca I., Caballero M, Moragas M, Berenguer J, Bernal-Sprekelsen M. 2011. Outcome of transoral laser microsurgery for T2-T3 tumors growing in the laryngeal anterior commissure. *Head & neck*, 33 (9):1252-1259.
- Brouha, Xavier D. R., Tromp, Debbie M., de Leeuw, J. Rob J., Hordijk, Gert-Jan, Winnubst, Jacques A. M. 2005. Laryngeal cancer patients: Analysis of patient delay at different tumor stages. *Head & Neck*, 27 (4): 1097-1107.
- Buchta M, Bommas U, Höper DW, Sönnichsen A, Engel N, Griefenhagen P, Hanusch BC, Höper DW, Hosius C. 2013. Das zweite StEx: Basiswissen Klinische Medizin für Examen und Praxis. Springer Berlin Heidelberg.



- Caballero M, Vilaseca I, Bernal- Spretelsen M, Guilemany JM, Moragas M, Blanch JL. 2008. Distant metastases after transoral laser microsurgery for laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Head & neck*, 30 (12):1599-1606.
- Cabanillas R, Rodrigo JP, Llorente JL, Suárez C. 2008. Oncologic outcomes of transoral laser surgery of supraglottic carcinoma compared with a transcervical approach. *Head & neck*, 30 (6):750-755.
- Canis M, Ihler F, Martin A, Wolff H, Matthias C, Steiner W. 2013. Organ preservation in T4a laryngeal cancer: is transoral laser microsurgery an option? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 270 (10):2719-2727.
- Close L, Larson DL, Shah JP. 1998. *Essentials of Head and Neck Oncology*. Thieme.
- Cohnen M. 2012. *Kopf-Hals-Radiologie*. Thieme.
- Damjanov I, Fan F. 2007. *Cancer grading manual*. Springer.
- Davies L, Welch HG. 2006. Epidemiology of head and neck cancer in the United States. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 135 (3):451-457. e453.
- Deschler DG, Day TA, Sharma AK, Kies MS, American Academy of O-H, Neck S, Committee for H, Neck S, Oncology, American H, Neck S, Neck Dissection Classification C, American Academy of O-H, Neck Surgery F. 2008. *Pocket guide to neck dissection classification and TNM staging of head and neck cancer*. Alexandria, VA: American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery Foundation.
- Dhingra PL, Dhingra S. 2014. *Diseases of Ear, Nose and Throat & Head and Neck Surgery*.
- Dietz A, Rudat V, Dreyhaupt J, Pritsch M, Hoppe F, Hagen R, Pfreundner L, Schröder U, Eckel H, Hess M, Schröder M, Schneider P, Jens B, Zenner H, Werner J, Engenhardt-Cabillic R, Vanselow B, Plinkert P, Niewald M, Kuhnt T, Budach W, Flentje M. 2009. Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin followed by radiotherapy for larynx organ preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer offers moderate late toxicity outcome (DeLOS-I-trial). *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 266 (8):1291-1300.
- Döbrössy L. 2005. Epidemiology of head and neck cancer: Magnitude of the problem. *Cancer and Metastasis Reviews*, 24 (1):9-17.
- Donald PJ. 2011. *Difficult Case in Head and Neck Cancer Surgery*. Thieme.
- Eckel HE. 1997. Endoscopic laser resection of supraglottic carcinoma. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*, 117 (6):681-687.
- Eckel HE. 2001. Local Recurrences following Transoral Laser Surgery for Early Glottic Carcinoma: Frequency, Management, and Outcome. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 110 (1):7-15.
- Ellies M, Steiner W. 2007. Peri- and postoperative complications after laser surgery of tumors of the upper aerodigestive tract. *American Journal of Otolaryngology*, 28 (3):168-172.
- Ferlay J, Parkin D, Steliarova-Foucher E. 2010. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *European journal of cancer*, 46 (4):765-781.
- Gallo A, Mancio V, Tropiano ML, Simonelli M, Marvaso V, D'arcangelo E, de Vincentiis M. 2004. Prognostic value of resection margins in supracricoid laryngectomy. *The Laryngoscope*, 114 (4):616-621.
- Ganz H, Jahnke V. 1996. *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. De Gruyter.
- Garavello W, Ciardo A, Spreafico R, Gaini R. 2006. Risk factors for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 132 (7):762-766.
- Geelen C, Hordijk G, Ravasz L, Terhaard C. 1994. Degree of tumour differentiation as a prognostic factor in advanced laryngeal cancer. *Acta oto-rhino-laryngologica belgica*, 49 (1):1-4.
- Genden EM, Varvares MA. 2011. *Head and neck cancer: an evidence-based team approach*. Thieme.

- Glunz M, Reuß C, Schmitz E, Stappert H. 2011. Laryngektomie. Springer.
- Godballe C, Jørgensen K, Hansen O, Bastholt L. 2002. Hypopharyngeal cancer: results of treatment based on radiation therapy and salvage surgery. *The Laryngoscope*, 112 (5):834-838.
- González-Márquez R, Rodrigo JP, Llorente JL, Alvarez-Marcos C, Díaz JP, Suárez C. 2012. Transoral CO2 laser surgery for supraglottic cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 269 (9):2081-2086.
- Grant DG, Salassa JR, Hinni ML, Pearson BW, Hayden RE, Perry WC. 2007a. Transoral laser microsurgery for carcinoma of the supraglottic larynx. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 136 (6):900-906.
- Grant DG, Salassa JR, Hinni ML, Pearson BW, Hayden RE, Perry WC. 2007. Transoral laser microsurgery for untreated glottic carcinoma. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 137 (3):482-486.
- Günter Klöppel. 2009. Pathologie. Springer.
- Gupta T, Chopra S, Agarwal JP, Laskar S-G, D'cruz AK, Shrivastava SK, Dinshaw KA. 2009. Squamous cell carcinoma of the hypopharynx: Single-institution outcome analysis of a large cohort of patients treated with primary non-surgical approaches. *Acta Oncologica*, 48 (4):541-548.
- Hakeem AH, Tubachi J, Pradhan SA. 2013. Significance of anterior commissure involvement in early glottic squamous cell carcinoma treated with trans-oral CO2 laser microsurgery. *The Laryngoscope*, 123 (8):1912-1917.
- Halperin EC, Perez CA, Brady LW. 2008. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Harrison LB, Sessions RB, Hong WK. 2009. Head and neck cancer: a multidisciplinary approach. Lippincott Williams & Wilkins.
- Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Maso LD, Daudt AW, Fabianova E, Wünsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Mates D, Matos E, Menezes A, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Zaridze D, Zatonski W, Zhang Z-F, Berthiller J, Boffetta P. 2007. Alcohol Drinking in Never Users of Tobacco, Cigarette Smoking in Never Drinkers, and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Journal of the National Cancer Institute*, 99 (10):777-789.
- Hermans R. 2006. Staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer: value of imaging studies. *European Radiology*, 16 (11):2386-2400.
- Hermans R. 2012. Head and Neck Cancer Imaging. Springer.
- Hinni ML, Salassa JR, Grant DG, et al. 2007. Transoral laser microsurgery for advanced laryngeal cancer. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 133 (12):1198-1204.
- Ho CM, Lam KH, Wei WI, Yuen PW, Lam LK. 1993. Squamous cell carcinoma of the hypopharynx—analysis of treatment results. *Head & neck*, 15 (5):405-412.
- Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, Robinson RA, Menck HR. 1998. The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 124 (9):951-962.
- Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ, Ang K-K, Gay G, Stewart A, Robinson RA. 2006. Laryngeal Cancer in the United States: Changes in Demographics, Patterns of Care, and Survival. *The Laryngoscope*, 116 (S111):1-13.
- Huettenbrink KB. 2011. Lasers in Otorhinolaryngology. Thieme.
- Iovănescu G, Poenaru M, Doroş C, Borugă O. 2013. Histopathological prognostic and risk factors in patients with laryngeal neoplasms.

- Iro H, Waldfahrer F, Altendorf-Hofmann A, Weidenbecher M, Sauer R, Steiner W. 1998. Transoral laser surgery of supraglottic cancer: Follow-up of 141 patients. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 124 (11):1245-1250.
- Jäckel M, Martin A, Steiner W. 2007a. Twenty-five years experience with laser surgery for head and neck tumors. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264 (6):577-585.
- Jäckel MC, Martin A, Steiner W. 2007b. Lokale und regionäre Rezidive von laserchirurgisch behandelten Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtrakts. *HNO*, 55 (13):1001-1008.
- Jäckel MC, Ambrosch P, Martin A, Steiner W. 2007c. Impact of Re- resection for Inadequate Margins on the Prognosis of Upper Aerodigestive Tract Cancer Treated by Laser Microsurgery. *The Laryngoscope*, 117 (2):350-356.
- Johansen LV, Grau C, Overgaard J. 2002. Glottic carcinoma—patterns of failure and salvage treatment after curative radiotherapy in 861 consecutive patients. *Radiotherapy and oncology*, 63 (3):257-267.
- Jones AS, Hanafi ZB, Nadapalan V, Roland NJ, Kinsella A, Helliwell TR. 1996. Do positive resection margins after ablative surgery for head and neck cancer adversely affect prognosis? A study of 352 patients with recurrent carcinoma following radiotherapy treated by salvage surgery. *British journal of cancer*, 74 (1):128.
- Jørgensen K, Godballe C, Hansen O, Bastholt L. 2002. Cancer of the larynx: treatment results after primary radiotherapy with salvage surgery in a series of 1005 patients. *Acta Oncologica*, 41 (1):69-76.
- Joshi VM, Wadhwa V, Mukherji SK. 2012. Imaging in laryngeal cancers. *The Indian Journal of Radiology & Imaging*, 22 (3):209-226.
- Kaanders JHAM, Werner JA, Wendt TG, Marres HAM, Pop LAM, De Mulder PHM, Schmoll HJ. 2006a. Larynxkarzinom. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K, Hrsg. *Kompendium Internistische Onkologie*. Springer Berlin Heidelberg, 3397-3420.
- Kaanders JHAM, Werner JA, Wendt TG, Marres HAM, Pop LAM, de Mulder PHM, Schmoll HJ. 2006b. Hypopharynxkarzinom. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K, Hrsg. *Kompendium Internistische Onkologie*. Springer Berlin Heidelberg, 3382-3396.
- Kim S, Wu H-G, Heo D-S, Kim KH, Sung M-W, Park CI. 2001. Advanced hypopharyngeal carcinoma treatment results according to treatment modalities. *Head & Neck*, 23 (9):713-717.
- Koscielny S, Wagner C, Beleites E. 1999. Untersuchungen zum Intervall zwischen Erstsymptom und Behandlungsbeginn bei Patienten mit Kopf-Hals Tumoren. *HNO*, 47 (6):551-555.
- Krams M. 2010. *Kurzlehrbuch Pathologie: 126 Tabellen*. Thieme.
- Kraus DH, Zelefsky MJ, Brock HAJ, Huo J, Harrison LB, Shah JP. 1997. Combined surgery and radiation therapy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 116 (6):637-641.
- Laccourreye O, Muscatello L, Laccourreye L, Naudo P, Brasnu D, Weinstein G. 1997. Supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy for “early” glottic carcinoma classified as T1-T2N0 invading the anterior commissure. *American journal of otolaryngology*, 18 (6):385-390.
- Laranne J, Bäck L, Koivunen P, Pukkila M, Pulkkinen J, Grénman R. 2005. Hypopharyngeal Carcinoma in Finland from 1990-1999. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck*, 262 (5):374-378.
- Layer G, van Kaick G, Delorme S. 2007. *Radiologische Diagnostik in der Onkologie: Band 1: Hals, Thorax, Mamma, Bewegungsapparat, Lymphatisches System*. Springer Berlin Heidelberg.

- Layland MK, Sessions DG, Lenox J. 2005. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *The Laryngoscope*, 115 (4):629-639.
- Leemans CR, Tiwari R, Nauta J, Van der Waal I, Snow GB. 1993. Regional lymph node involvement and its significance in the development of distant metastases in head and neck carcinoma. *Cancer*, 71 (2):452-456.
- Leemans CR, Tiwari R, Nauta J, van der Waal I, Snow GB. 1994. Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Cancer*, 73 (1):187-190.
- León X, Quer M, Orús C, del Prado Venegas M, López M. 2000. Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control. *Head & Neck*, 22 (7):680-686.
- Maasland DHE, van den Brandt PA, Kremer B, Goldbohm RA, Schouten LJ. 2014. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *BMC Cancer*, 14:187-187.
- Maier H, Waidauer H. 2013. *Krebsrisiken im Kopf-Hals-Bereich*. Springer.
- Martin A, Jäckel MC, Christiansen H, Mahmoodzada M, Kron M, Steiner W. 2008. Organ Preserving Transoral Laser Microsurgery for Cancer of the Hypopharynx. *The Laryngoscope*, 118 (3):398-402.
- Maurizi M, Paludetti G, Galli J, Ottaviani F, D'Abramo G, Almadori G. 1999. Oncological and functional outcome of conservative surgery for primary supraglottic cancer. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 256 (6):283-290.
- Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, Pameijer FJ, Stringer SP, Cassisi NJ. 1997. Definitive radiotherapy for T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Journal of clinical oncology*, 15 (6):2394-2402.
- Meyers EN, Steiner W, Ambrosch P, Hess C, Kron M. 2001. Organ preservation by transoral laser microsurgery in piriform sinus carcinoma. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*, 124 (1):58-67.
- Montgomery PQ, Evans PHR, Gullane PJ. 2009. *Principles and Practice of Head and Neck Surgery and Oncology*, Second Edition. CRC Press.
- Mortuaire G, Francois J, Wiel E, Chevalier D. 2006. Local Recurrence after CO2 Laser Cordectomy for Early Glottic Carcinoma. *The Laryngoscope*, 116 (1):101-105.
- Motta G, Esposito E, Motta S, Tartaro G, Testa D. 2005. CO2 laser surgery in the treatment of glottic cancer. *Head & Neck*, 27 (7):566-574.
- Nakamura K, Shioyama Y, Kawashima M, Saito Y, Nakamura N, Nakata K, Yamada S. 2006. Multi-institutional analysis of early squamous cell carcinoma of the hypopharynx treated with radical radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 65 (4):1045-1050.
- Pantel M, Guntinas-Lichius O. 2012. Larynxkarzinom. *HNO*, 60 (1):32-40.
- Peretti G, Nicolai P, De Zinis LOR, Berlucchi M, Bazzana T, Bertoni F, Antonelli AR. 2000. Endoscopic CO2 Laser Excision for Tis, T1, and T2 Glottic Carcinomas: Cure Rate and Prognostic Factors. *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery*, 123 (1):124-131.
- Peretti G, Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, Del Bon F, Redaelli De Zinis LO, Nicolai P. 2010. Transoral CO2 laser treatment for Tis-T3 glottic cancer: The University of Brescia experience on 595 patients. *Head & Neck*, 32 (8):977-983.
- Peretti G, Bolzoni A, Parrinello G, Mensi MC, Shapshay SM, Piazza C, Rossini M, Antonelli AR. 2004. Analysis of Recurrences in 322 TIS, T1, or T2 Glottic Carcinomas Treated by Carbon Dioxide Laser. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 113 (11):853-858.

- Koivunen P, Rantala N, Hyrynkanas K, Jokinen K, Alho O-P. 2001. The impact of patient and professional diagnostic delays on survival in pharyngeal cancer. *Cancer*, 92 (11):2885-2891
- Preuss SF, Cramer K, Klusmann JP, Eckel HE, Guntinas-Lichius O. 2009. Transoral laser surgery for laryngeal cancer: Outcome, complications and prognostic factors in 275 patients. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 35 (3):235-240.
- Price P, Sikora K. 2014. *Treatment of Cancer Sixth Edition*. CRC Press.
- Prokop M, Engelke C. 2007. *Ganzkörper-Computertomographie: Spiral- und Multislice-CT ; 328 Tabellen*. Thieme.
- Ramroth H, Dietz A, Becher H. 2006. Rauchen und Alkohol sind Hauptrisikofaktoren für Kehlkopfkrebs. Ergebnisse einer deutschen Fall-Kontroll-Studie im europäischen Vergleich. *Deutsches Ärzteblatt*, 103:1078-1083.
- Reiß M. 2009. *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie*. Springer Berlin Heidelberg.
- Riede UN, Werner M, Freudenberg N. 2009. *Basiswissen Allgemeine und Spezielle Pathologie*. Springer.
- Ritoe SC, Verbeek ALM, Krabbe PFM, Kaanders JHAM, van den Hoogen FJA, Marres HAM. 2007. Screening for local and regional cancer recurrence in patients curatively treated for laryngeal cancer: Definition of a high-risk group and estimation of the lead time. *Head & Neck*, 29 (5):431-438.
- Rodriguez ED, Losee JE, Neligan PC. 2012. *Plastic Surgery: Volume 3: Craniofacial, Head and Neck Surgery* Pediatric Plastic Surgery (Expert Consult - Online). Elsevier Health Sciences.
- Roedel RMW, Matthias C, Wolff HA, Christiansen H. 2010. Repeated transoral laser microsurgery for early and advanced recurrence of early glottic cancer after primary laser resection. *Auris Nasus Larynx*, 37 (3):340-346.
- Ruback MJC, Galbiatti AL, Arantes LMRB, Marucci GH, Russo A, Ruiz-Cintra MT, Raposo LS, Maniglia JV, Pavarino EC, Goloni-Bertollo EM. 2012. Clinical and epidemiological characteristics of patients in the head and neck surgery department of a university hospital. *Sao Paulo Medical Journal*, 130:307-313.
- Rudert H. 1991. Larynx- und Hypopharynxkarzinome – Endoskopische Chirurgie mit dem Laser: Möglichkeiten und Grenzen. *Archive of Oto-Rhino-Laryngology*, 1991(1):3-18
- Rudert H, Höft S. 2003. Transoral carbon-dioxide laser resection of hypopharyngeal carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 260 (4):198-206.
- Seeber S, Schütte HJ. 2007. *Therapiekonzepte Onkologie*. Springer.
- Sessions DG, Lenox J, Spector GJ. 2005. Supraglottic Laryngeal Cancer: Analysis of Treatment Results. *The Laryngoscope*, 115 (8):1402-1410.
- Sevilla MA, Rodrigo JP, Llorente JL, Cabanillas R, López F, Suárez C. 2008. Supraglottic laryngectomy: analysis of 267 cases. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 265 (1):11-16.
- Shah JP, Patel SG, Society AC. 2001. *Cancer of the Head and Neck*. BC Decker.
- Shikama N, Sasaki S, Nishikawa A, Koiwai K, Yoshino F, Hirase Y, Oguchi M. 2003. Risk Factors for Local-Regional Recurrence Following Preoperative Radiation Therapy and Surgery for Head and Neck Cancer (Stage II–IVB) 1. *Radiology*, 228 (3):789-794.
- Shingaki S, Suzuki I, Kobayashi T, Nakajima T. 1996. Predicting factors for distant metastases in head and neck carcinomas: an analysis of 103 patients with locoregional control. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 54 (7):853-857.
- Spector GJ. 2001. Distant Metastases from Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer. *ORL*, 63 (4):224-228.
- Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, Chao KSC, Simpson J, El Mofty S, Perez CA. 2001. Delayed Regional Metastases, Distant Metastases, and Second Primary Malignancies

- in Squamous Cell Carcinomas of the Larynx and Hypopharynx. *The Laryngoscope*, 111 (6):1079-1087.
- Spiewok W. 2005. Differenzialdiagnose in der MRT: 73 Tabellen. Thieme.
- Spriano G, Antognoni P, Piantanida R, Varinelli D, Luraghi R, Cerizza L, Tordiglione M. 1997. Conservative management of T1-T2N0 supraglottic cancer: a retrospective study. *American journal of otolaryngology*, 18 (5):299-305.
- Steiner W. 1993. Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas. *American Journal of Otolaryngology*, 14 (2):116-121.
- Steiner W. 1997. Endoskopische Laserchirurgie der oberen Luft- und Speisewege: Schwerpunkt Tumorchirurgie ; 8 Tabellen. Thieme.
- Steiner W, Stenglein C, Fietkau R, Sauerbrei W. 1994. [Therapy of hypopharyngeal cancer. Part IV: Long-term results of transoral laser microsurgery of hypopharyngeal cancer]. *HNO*, 42 (3):147-156.
- Steiner W, Ambrosch P, Rödel RMW, Kron M. 2004. Impact of Anterior Commissure Involvement on Local Control of Early Glottic Carcinoma Treated by Laser Microresection. *The Laryngoscope*, 114 (8):1485-1491.
- Strong MS, Jako GJ. 1972. Laser surgery in the larynx. Early clinical experience with continuous CO 2 laser. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 81 (6):791-798.
- Strutz J, Arndt O. 2010. Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. Thieme.
- Takes RP, Strojjan P, Silver CE, Bradley PJ, Haigentz M, Wolf GT, Shaha AR, Hartl DM, Olofsson J, Langendijk JA, Rinaldo A, Ferlito A. 2012. Current trends in initial management of hypopharyngeal cancer: The declining use of open surgery. *Head & Neck*, 34 (2):270-281.
- Thomas JV, Olsen KD, Neel HB, DeSanto LW, Suman VJ. 1994. Early glottic carcinoma treated with open laryngeal procedures. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 120 (3):264-268.
- Thomas L, Drinnan M, Natesh B, Mehanna H, Jones T, Paleri V. 2012. Open conservation partial laryngectomy for laryngeal cancer: A systematic review of English language literature. *Cancer Treatment Reviews*, 38 (3):203-211.
- Trigg DJ, Lait M, Wenig BL. 2000. Influence of Tobacco and Alcohol on the Stage of Laryngeal Cancer at Diagnosis. *The Laryngoscope*, 110 (3):408-411.
- Vilaseca-González I, Bernal-Sprekelsen M, Blanch-Alejandro J-L, Moragas-Lluis M. 2003. Complications in transoral CO2 laser surgery for carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Head & Neck*, 25 (5):382-388.
- Vilaseca I, Blanch JL, Bernal-Sprekelsen M, Moragas M. 2004. CO2 laser surgery: A larynx preservation alternative for selected hypopharyngeal carcinomas. *Head & Neck*, 26 (11):953-959.
- Vlachtsis K, Nikolaou A, Markou K, Fountzilas G, Daniilidis I. 2005. Clinical and molecular prognostic factors in operable laryngeal cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck*, 262 (11):890-898.
- Wannenmacher M, Debus J, Wenz F. 2006. Strahlentherapie. Springer.
- Werner JA. 1992. Tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluss der CO2- und Nd:YAG-Laserstrahlung auf die Lymphgefäße der Wangenschleimhaut. *Lasermedizin*, 8:141-142
- Wyss A, Hashibe M, Chuang S-C, Lee Y-CA, Zhang Z-F, Yu G-P, Winn DM, Wei Q, Talamini R, Szeszenia-Dabrowska N, Sturgis EM, Smith E, Shangina O, Schwartz SM, Schantz S, Rudnai P, Purdue MP, Eluf-Neto J, Muscat J, Morgenstern H, Michaluart P, Menezes A, Matos E, Mates IN, Lissowska J, Levi F, Lazarus P, La Vecchia C, Koifman S, Herrero R, Hayes RB, Franceschi S, Wünsch-Filho V, Fernandez L, Fabianova E, Daudt AW, Dal Maso L, Curado MP, Chen C,

- Castellsague X, de Carvalho MB, Cadoni G, Boccia S, Brennan P, Boffetta P, Olshan AF. 2013. Cigarette, Cigar, and Pipe Smoking and the Risk of Head and Neck Cancers: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *American Journal of Epidemiology*, 178 (5):679-690.
- Yılmaz T, Turan E, Gürsel B, Önerci M, Kaya S. 2001. Positive surgical margins in cancer of the larynx. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 258 (4):188-191.
- Yoshimura RI, Kagami Y, Ito Y, Asai M, Mayahara H, Sumi M, Itami J. 2010. Outcomes in patients with early-stage hypopharyngeal cancer treated with radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 77 (4):1017-1023.
- Zeitels SM, Koufman JA, Kim davis R, Vaughan CW. 1994. Endoscopic treatment of supraglottis and hypopharynx cancer. *The Laryngoscope*, 104 (1):71-78.
- Zimmermann R, Tumorzentrum I. 2003. Pharynx-und Larynxtumoren. ITZ.

## 9. Anhang

### 9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gesamtüberlebensraten abhängig von einzelnen Tumorentitäten	39
Abbildung 2: Tumorspezifisches Überleben abhängig von einzelnen Tumorentitäten	40
Abbildung 3: Rezidivfreies Überleben abhängig von einzelnen Tumorentitäten	41
Abbildung 4: Gesamtüberlebensrate bei Patienten mit Hypopharynxkarzinom	42
Abbildung 5: Zusammenhang T-Klassifikation und OS beim Hypopharynxkarzinom	43
Abbildung 6: Zusammenhang N-Klassifikation und OS beim Hypopharynxkarzinom	44
Abbildung 7: DSS über gesamten Beobachtungszeitraum (Hypopharynxkarzinom)	45
Abbildung 8: DFS über gesamten Beobachtungszeitraum (Hypopharynxkarzinom)	46
Abbildung 9: Zusammenhang N-Klassifikation mit DFS beim Hypopharynxkarzinom	47
Abbildung 10: Gesamtüberlebensrate von Patienten mit Glottiskarzinom	48
Abbildung 11: Zusammenhang T-Klassifikation und OS beim Glottiskarzinom	49
Abbildung 12: Zusammenhang Tumorstadium und OS beim Glottiskarzinom	50
Abbildung 13: DSS über gesamten Beobachtungszeitraum (Glottiskarzinom)	51
Abbildung 14: Zusammenhang T-Klassifikation und DSS beim Glottiskarzinom	52
Abbildung 15: Zusammenhang Tumorstadium und DSS beim Glottiskarzinom	53
Abbildung 16: DFS bei Patienten mit Glottiskarzinom	54
Abbildung 17: Zusammenhang T-Klassifikation mit DFS beim Glottiskarzinom	55
Abbildung 18: Gesamtüberlebensrate bei Patienten mit Supraglottistumor	56
Abbildung 19: Zusammenhang T-Klassifikation und OS (Supraglottiskarzinom)	57
Abbildung 20: Zusammenhang Tumorstadium und Gesamtüberleben (Supraglottiskarzinom)	58
Abbildung 21: DSS über gesamten Beobachtungszeitraum (Supraglottiskarzinom)	59
Abbildung 22: Zusammenhang T-Klassifikation mit DSS beim Supraglottiskarzinom	60
Abbildung 23: DFS bei Patienten mit Supraglottiskarzinom	61

### 9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Regelmäßiger Alkoholkonsum bei Patienten mit Hypopharynxkarzinom	16
Tabelle 2: Regelmäßiger Nikotinkonsum bei Patienten mit Hypopharynxkarzinom	16
Tabelle 3: Regelmäßiger Alkoholkonsum bei Patienten mit Larynxkarzinom	17
Tabelle 4: Regelmäßiger Nikotinkonsum bei Patienten mit Larynxkarzinom	17
Tabelle 5: T-Klassifikation bei Patienten mit Hypopharynxkarzinom	17
Tabelle 6: N-Klassifikation bei Patienten mit Hypopharynxkarzinom	18



Tabelle 7: Verteilung der Hypopharynxkarzinome nach T- und N-Klassifikation	18
Tabelle 8: Tumorstadien bei Patienten mit Hypopharynxkarzinom	19
Tabelle 9: T-Klassifikation bei Patienten mit Glottiskarzinom	19
Tabelle 10: N-Klassifikation bei Patienten mit Glottiskarzinom	20
Tabelle 11: Verteilung der Glottiskarzinome nach T- und N-Klassifikation	20
Tabelle 12: Tumorstadien bei Patienten mit Glottiskarzinom	20
Tabelle 13: T-Klassifikation bei Patienten mit Supraglottiskarzinom	21
Tabelle 14: N-Klassifikation bei Patienten mit Supraglottiskarzinom	21
Tabelle 15: Verteilung der Supraglottiskarzinome nach T- und N-Klassifikation	21
Tabelle 16: Tumorstadium bei Patienten mit Supraglottiskarzinom	22
Tabelle 17: Zusammenhang von G- und N-Klassifikation bei Hypopharynxkarzinom	22
Tabelle 18: Zusammenhang von G- und N-Klassifikation beim Glottiskarzinom	23
Tabelle 19: Zusammenhang von G- und N-Klassifikation beim Supraglottistumor	23
Tabelle 20: Lokalisationen der Zweitumore beim primären Hypopharynxkarzinom	24
Tabelle 21: Lokalisationen der Zweitkarzinome nach Glottiskarzinom	25
Tabelle 22: Lokalisationen der Zweitumore nach Supraglottiskarzinom	25
Tabelle 23: Zusammenhang zwischen T-Klassifikation und Lokalrezidiven (Hypopharynxtumor)	26
Tabelle 24: Zusammenhang zwischen T-Klassifikation und Regionalrezidiven (Hypopharynxtumor)	27
Tabelle 25: Zusammenhang N-Klassifikation und Lokalrezidive (Hypopharynxtumor)	27
Tabelle 26: Zusammenhang zwischen N-Klassifikation und Regionalrezidiven (Hypopharynxtumor)	28
Tabelle 27: Zusammenhang T-Klassifikation mit Lokalrezidiven beim Glottiskarzinom	29
Tabelle 28: Zusammenhang T-Klassifikation mit Regionalrezidiven beim Glottiskarzinom	29
Tabelle 29: Zusammenhang N-Klassifikation mit Lokalrezidiven beim Glottiskarzinom	30
Tabelle 30: Zusammenhang N-Klassifikation mit Regionalrezidiven beim Glottiskarzinom	30
Tabelle 31: Zusammenhang Tumorstadium mit Lokalrezidiven beim Glottiskarzinom	31
Tabelle 32: Zusammenhang Tumorstadium mit Regionalrezidiven beim Glottiskarzinom	31
Tabelle 33: Zusammenhang T-Klassifikation und Lokalrezidiven (Supraglottiskarzinom)	32
Tabelle 34: Zusammenhang T-Klassifikation und Regionalrezidive (Supraglottiskarzinom)	32
Tabelle 35: Zusammenhang N-Klassifikation und Lokalrezidive (Supraglottiskarzinom)	33
Tabelle 36: Zusammenhang N-Klassifikation und Regionalrezidive (Supraglottiskarzinom)	33
Tabelle 37: Zusammenhang Tumorstadium und Lokalrezidive (Supraglottiskarzinom)	33

Tabelle 38: Zusammenhang Tumorstadium und Regionalrezidive (Supraglottiskarzinom) \_ 34

### **9.3 Danksagung**

Hiermit möchte ich allen danken, die am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren.

Mein besonder Dank geht an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Sven Koscielny für die Hilfe bei der Themenwahl und natürlich für die nachfolgende hervorragende Betreuung. Sowie für die geduldige Ratsamkeit bei der Ausarbeitung und für das schnelle Korrekturlesen, trotz hoher Belastung im Kliniksalldtag.

Des Weiteren bedanke ich mich bei meiner gesamten Familie, aber vor allen bei meinen Eltern für die tatkräftige und uneingeschränkte Unterstützung während meines gesamten Studiums und besonders auch bei der Erstellung dieser Arbeit.

#### **9.4 Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Professor Dr. med. Sven Kocielny MBA

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum Unterschrift des Verfassers